

Tartu Ülikool

Loodus- ja tehnoloogiateaduskond

Füüsika Instituut

Difusioontensorkuvamine ja difusioonkurtooskuvamine ajukoe mikrostruktuuri uurimiseks

Erkki Luhamaa

Magistritöö

Juhendaja: Kalle Kepler, PhD

Tartu 2015

Akronüümid ja tähistused

MRT	Magnetresonantstomograafia (<i>magnetresonance imaging; MRI</i>)
dMRT	Difusioonmagnetresonantstomograafia
DWI	Difusioonkaalutud kujutis (<i>diffusion weighted image</i>)
ADC	Näiv difusioonikonstant (<i>apparent diffusion coefficient</i>)
DTK	Difusioontensorkuvamine (<i>diffusion tensor imaging; DTI</i>)
DKK	Difusioonkurtooskuvamine (<i>diffusion kurtosis imaging; DKI</i>)
MK	Keskmine kurtoos (<i>mean kurtosis</i>)
MD	Keskmine difusioonikonstant (<i>mean diffusivity</i>)
ROI	Huvipiirkond (<i>region of interest</i>)
CSF	Tserebrospinaalne vedelik (<i>cerebrospinal fluid</i>)
DT	Difusioonitensor (<i>diffusion tensor</i>)
KT	Kurtoositensor (<i>kurtosis tensor</i>)
SNR	Müra ja signaali suhe (<i>signal to noise ratio</i>)
PGSE	Pulss-gradient-spinnkaja (<i>pulsed-gradient spin-echo</i>)
TBSS	Traktide põhine ruumiline statistika (<i>tract-based spatial statistics</i>)
VBA	Vokslipõhine analüüs (<i>voxel-based analysis</i>)
TFCE	Lävevaba klastrite laiendus (<i>Threshold-free cluster enhancement</i>)
FWE	<i>Family-wise error</i>
GRF	Juhuslik Gaussi väli (<i>Gaussian random field</i>)

Sisukord

1	Kirjanduse ülevaade	6
1.1	Magnetresonantsmeetod	6
1.2	Difusioonmagnetresonantsmeetod	8
1.3	Difusioonitensorikuvamine	12
1.4	Mõõtmised difusioonmagnetresonantsmeetodiga	14
1.5	Difusioonitensori komponentide arvutamine	16
1.6	Difusioonkurtooskuvamine	18
1.7	Difusioonparameeterkaardid	20
1.8	DTK ja DKK meetodid meditsiinis	21
1.9	Difusiooniparameeterkaartide andmetöötlus	23
1.10	Statistilised meetodid	26
2	Metoodika	29
2.1	Aparatuur ja uuritavate valim	29
2.2	Uuringu seaded	29
2.3	Pildifailide eeltöötlus	30
2.4	Difusioonparameeterkaartide arvutamine	31
2.5	Difusiooniparameeterkaartide normaliseerimine	32
2.6	Mudeli uurimise ja statistilise analüüsi meetodid	33
3	Tulemused ja analüüs	35
3.1	Näiva difusioonikonstandi uurimine	35
3.2	Traktide põhine ruumiline statistika	37
3.3	Korrelatsioon vanusega	38
3.4	Huviipiirkondade võrdlemine	41
3.5	Gruppide võrdlemine	41
4	Järeldused	43
5	Kokkuvõte	45
	Kirjandus	47
6	Summary	52
7	Lisad	54

Sissejuhatus

Difusioonmagnetresonantstomograafia (dMRT) on kvantitatiivne uurimismeetod, mille korral hinnatakse kudedes veemolekulide omadifusiooni keskmise vaba teepikkusega suurusjärgus $10\ \mu\text{m}$, mis annab võimaluse kudede mikrostruktuuri uurimiseks *in vivo*. Veemolekulide difusioon on kudede ehitusest tulenevalt anisotroopne ja dMRT meetodid võimaldavad difusiooni anisotroopiat hinnates uurida kudede heterogeenset struktuuri. dMRT meetodite aluseks on vee difusioonist tuleneva vesinikutuumade magnetresonantssignaali nõrgenemise mõõtmine peale faasi kodeerivate magnetväljagradientide rakendamist.

DTK on kliinilise seadmega teostatav dMRT meetod kudede struktuuri kvantitatiivseks uurimiseks, mis kasutab difusioonitensori komponentide arvutamiseks vähemalt 6 sõltumatus suunas mõõdetud difusioonikonstante. Difusioonitensori omaväärtused ja omavektorid annavad informatsiooni uuritava piirkonna struktuuri ja ruumilise orientatsiooni kohta. Omaväärtusi kasutatakse skalaarsete difusiooniparameetrite arvutamiseks ja omavektoreid kasutatakse traktograafias ehk aju juhteteede visuliseerimises [34].

Meditšiiniteaduses kasutatakse DTK-d arengu-, motorsete ja neuropsühholoogiliste häirete uurimiseks, neurodegeneratiivsete ja neuropsühhiaatriliste haiguste uurimiseks nagu Alzheimeri tõbi, Parkinsoni tõbi, epilepsia ning ajukasvajate ja ajutraumade uurimiseks [52].

Difusioonkurtooskuvamine (DKK) on DTK mittelineaarse täiendusega uurimismeetod, mille kliinilises meditsiinis kasutamiseks vajalikud mõõtmised on pragusel ajal võimalikuks teinud kliiniliste magnettomograafide areng. Kuid DKK kasutab kurtoositensori komponentide arvutamiseks vähemalt 15 sõltumatus suunas mõõdetud difusioonikonstante, suurendades seega skaneerimise aega. Kui DTK lähtub veemolekulide difusiooni Gaussi jaotusest, siis DKK arvestab kudede kui struktuurse takistustega keskkonnaga ning lähtub mitte-Gaussi jaotusest. Erinevust Gaussi jaotusest hinnatakse skalaarse parameetri kurtoosiga (ekstsessiga). DKK meetodil on leitud mitmeid võimalusi ja eeliseid võrreldes DTK meetodiga. Difusioonikonstant on mõjutatud ka muudest teguritest nagu makromolekulid, mistõttu ei ole see koe struktuuri hindamiseks spetsiifiline. DKK näitab suuremat kontrastust valge ja hallaine vahel ning on tundlikum heterogeensuse muutumisele ja vähem tundlikum tserebrospinaalse vedeliku (CSF) mõjutusele. Kui DTK difusiooniparameetrid iseloomustavad pigem kudede ruumilist suunatust ja on head eelkõige valgeaine uurimiseks, siis kurtoosiparameetritel on suurem tundlikkus isotroopsetes keskkondades nagu hallaine, kuigi nad varieeruvad regionaalselt samuti suures ulatuses nagu difusiooniparameetrid [23]. DKK meetodiga on paremini lahendatav ristuvate traktide probleem traktograafias [22]. Uuringud näitavad, et DKK on nüansirikkam meetod koe peenstruktuuri hindamiseks [10].

Meditšiiniteaduses on näidatud, et DKK on tundlikum Parkinsoni tõve uurimisel [27], samuti insuldi, vananemise, Alzheimeri tõve, skisofreenia ja ADH (*attention deficit hyperactivity disorder*) uurimisel teatud juhtudel [22].

Difusioonkurtooskuvamise meetodit ei ole Tartu Ülikooli Kliinikumis seni rakendatud. DTK meetodi pildid on küll kliinilistes seadmetes kättesaadavad, kuid need ei ole seadme poolt sagedasti piisavalt töödeldud ega väljasta kõiki parameeterkaarte. DKK pilte tänapäeva kliinilised

seadmed ei kuva. Samuti ei teostata kliinilistes tööjaamades grupianalüüsiks vajalikku statistilist analüüsi. Seega on mõlema meetodi puhul tarvis läbi viia laboratoorne pildi- ja andmetöötlus.

Käesoleva töö eesmärgiks on kliinilist uuringuprotokolli kasutades uurida DKK meetodi rakendamise võimalust ja selle võimalikke eeliseid võrreldes DTK meetodiga. Selleks teostatakse 13 tervele katseisikule kliinilise dMRT uuring, testitakse DKK teooriat difusioonkaalutud piltide uurimisega, arvutatakse kahe anatoomilise huvipiirkonna DTK difusiooniparameetrite - fraktsionaalse anisotroopia (FA) ja keskmise difusiivsuse (MD) ning DKK kurtoosiparameetri - keskmise kurtoosi (MK) väärtused. Leitud parameetrite alusel teostatakse vanusega seose uurimiseks korrelatsioonianalüüs ning uuendusliku traktide põhise ruumilise statilise (TBSS) meetodiga teostatakse sugude erinevuse uuring. Käesolevas töös antakse ülevaade ka DTK ja DKK meetodite teoreetilistest alustest ja kvantitatiivsetest uurimismeetoditest.

1 Kirjanduse ülevaade

1.1 Magnetresonantsmeetod

Tuumamagnetresonantsmeetod (magnetresonantsmeetod) on raadiospektroskoopia uurimismeetod sagedusvahemikus 100 kuni 1000 MHz . Vaadeldakse ruumalaühiku V magneetumust, mille põhjustab üksikute nullist erineva spinniga tuumade magnetmomentide $\mu_I = \gamma\sqrt{I(I+1)}\hbar$ summa, kus I on tuuma spinn, γ tuuma güromagnetiline konstant ja \hbar Planki konstant. Väliste magnetvälja puudumisel on summaarne magneetumus soojusliikumisest tingituna 0. Väliste magnetvälja \mathbf{H}_0 rakendamisel hakkavad tuumad impulsimomendiga L väliste välja suuna ümber pretsesseerima. Spinniga $1/2$ ja magnetkvantarvuga $m_I = \pm 1/2$ prootonid pretsesseerivad ümber väliste välja vektori sagedusega $\omega_0 = \gamma H_0$, kus ω_0 nimetatakse Larmori sageduseks. Prootoni magnetmomendi kahe energiataseme energiate vahe

$$\Delta E = E_{1/2} - E_{-1/2} = \omega_0 \hbar.$$

Vastavalt Boltzmanni seadusele avaldub prootonite arv N erinevatel energiatasemetel

$$\frac{N_{-1/2}}{N_{+1/2}} = \exp \frac{\Delta E}{kT},$$

kus k on Boltzmanni konstant ja T temperatuur. Toatemperatuuril on kõrgema energiaga tuumade arv mõnevõrra ülekaalus ja tasakaaluolekus väliste magnetvälja olemasolul avaldub ruumalaühiku magneetumus $\mathbf{M}_0 = \sum_V \mu_{-1/2}$. Väliste magnetvälja risttasandis magneetumus puudub, sest tuumad pretsesseerivad soojusliikumisest tingituna mittekoherentselt.

Magneetumusele mõjub välises väljas jõumoment $\mathbf{T} = \mathbf{M} \times \mathbf{H}_0$. Tuumade summaarse impulsimomendi avaldisest $\mathbf{L} = \frac{\mathbf{M}}{\gamma}$ ning liikumisvõrrandist $\frac{d\mathbf{L}}{dt} = \mathbf{T}$ saadakse Blochi magneetumuse liikumisvõrrand

$$\frac{d\mathbf{M}}{dt} = \gamma \mathbf{M} \times \mathbf{H}_0.$$

Kui valida taustsüsteemi pöörlemisageduseks $\omega_0 = \gamma \mathbf{H}_0$, siis pöörlevas taustsüsteemis $\frac{\partial \mathbf{M}_{rot}}{\partial t} = 0$. Rakendades välises magnetvälja \mathbf{H}_0 suunaga erineva muutuva raadisagedusliku magnetvälja $\mathbf{H}_1(t) = \omega_1/\gamma$, saab liikumisvõrrand kuju

$$\frac{d\mathbf{M}}{dt} = \mathbf{M} \times \gamma(H_0 \mathbf{k} + \mathbf{H}_1),$$

Magneetumuse vektori \mathbf{M} samaaegne pretsesseerimine sagedusega ω_1 ümber \mathbf{H}_1 ja sagedusega ω_0 ümber \mathbf{H}_0 paneb selle tipu liikuma risttasandi suunas kui $\omega_1 \approx \omega_0$. Magneetumuse vektori tipu liikumise nurk $\phi = \gamma \int_0^T H_1(t) dt$ \mathbf{H}_0 ja \mathbf{H}_1 vahel nimetatakse kummutusnurgaks ja see sõltub \mathbf{H}_1 rakendamise perioodist T .

Bloch kirjeldab mittetasakaaluolekus olevat magneetumuse M liikumisvõrrandit heuristiliselt (joonis 1.1). Ümber z -telje sagedusega ω_0 pöörlevas taustsüsteemis avaldub magneetumuse

liikumine tasakaaluoleku M_0 poole komponentide kaupa järgmiselt

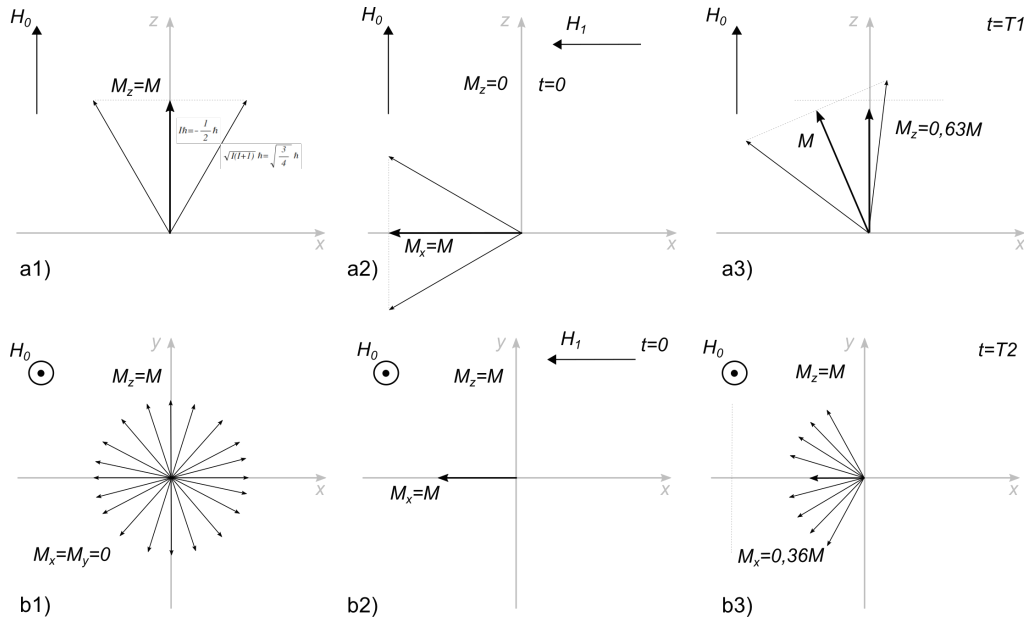
$$\frac{dM_z}{dt} = -\frac{M_z - M_0}{T_1}; \quad \frac{dM_{x,rot}}{dt} = -\frac{M_x}{T_2}; \quad \frac{dM_{y,rot}}{dt} = -\frac{M_y}{T_2}, \quad (1.1)$$

kus T_1 nimetatakse pikisuunaliseks (*spin-lattice*) relakseerumise ajaks ja T_2 nimetatakse ristisuunaliseks (*spin-spin*) relakseerumise ajaks. Mõlemad sõltuvad uuritava aine omadustest. Koos vastavate relakseerumise aegade avaldub Blochi magnetisatsiooni liikumisvõrrand

$$\frac{d\mathbf{M}}{dt} = \gamma \mathbf{M} \times \mathbf{H}_0 - \frac{M_{x,rot} \mathbf{i} + M_{y,rot} \mathbf{j}}{T_2} - \frac{M_z - M_0}{T_1} \mathbf{k}. \quad (1.2)$$

Kummutusnurga $\phi = \pi/2$ valimisel on liikumisvõrrandite (1.1) lahendid algtingimuse $M_{xy}(0) = M_0$ ja $M_z(0) = 0$ korral vastavalt ([1][50])

$$M_z(t) = M_z(0)(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}); \quad M_{x,rot}(t) = M_0 e^{-\frac{t}{T_2}}; \quad M_{y,rot}(t) = M_0 e^{-\frac{t}{T_2}}.$$



Joonis 1.1: Blochi kirjeldusel magneetumuse muutumine a) $x - z$ tasandis ja b) $x - y$ tasandis (risttasandis). 1: magneetumus tasakaaluolekus välise välja korral. 2: raadiosagedusliku välja $\omega = \omega_0$ rakendamise algetk. 3: magneetumuse olek kui $t = T1$ ja kui $t = T2$.

1.2 Difusioonmagnetresontsmeetod

Difusioonikonstant

Ficki I seadus kirjeldab ruumilisest kontsentratsioonigradiendist põhjustatud osakeste voogu

$$\mathbf{J} = -D\nabla n(\mathbf{r}, t), \quad (1.3)$$

kus n on osakeste arvuline tihedus, D on difusioonikonstant [m^2/s]. Osakeste arvu jäävusest tulenevalt peab osakeste kontsentratsioon ajas ja ruumis muutuma, mis on tuntud Fick'i II seaduse ehk difusiooni seadusena

$$\frac{\partial n}{\partial t} = D\nabla^2 n, \quad (1.4)$$

Fick'i seadus kirjeldab makroskoopilist olukorda juhul kui esineb osakeste kontsentratsioonigradiend. Kontsentratsioonigradiendi puudumise juhul esitas Browni osakese liikumise ja osakeste omadifusiooni vahelise seose Einstein, kes arvestas soojusliikumisest tuleneva kontsentratsiooni fluktuatsioonide mõju käsitledes Browni osakest ühelt poolt kui ideaalse gaasi molekuli rõhuga $p = nk_B T$, kus T on temperatuur, k_B on Boltzmann'i konstant (sisuliselt Browni osakeste osmootne rõhk) ja teiselt poolt kui makroskoopilist keha, millele avaldub jõud $\mathbf{f} = 6\pi a\eta\mathbf{v}$, kus a on osakese raadius, η on keskkonna viskoossus ja \mathbf{v} on osakeste keskmine kiirus (tuntud ka Stokes'i valemiga). Tasakaaluolekus on osakestele mõjuv keskmine jõud $n\mathbf{f} = -\nabla p$ ehk osakeste voog

$$\mathbf{J} = n\mathbf{v} = -\frac{k_B T}{6\pi a\eta} \nabla n,$$

mille võrdlemisel valemiga (1.3) avaldatakse difusioonikonstant

$$D = \frac{k_B T}{6\pi a\eta}.$$

Kirjeldades osakeste liikumise tõenäosuslikku iseloomu, võime osakes liikumise propagaatori avaldada kujul

$$n(\mathbf{r}, t) = \int n(\mathbf{r}, 0) P(\mathbf{r}|\mathbf{r}_0, t) dx,$$

kus P on tõenäosus osakese liikumiseks asukohast \mathbf{r}_0 asukohta \mathbf{r} aja t jooksul. Rakendades Fick'i valemit (1.4) algitingimuste $t = 0$ jaoks, saadakse diferentsiaalvõrrand

$$\frac{\partial}{\partial t} P(\mathbf{r}|\mathbf{r}_0, t) = D\nabla^2 P(\mathbf{r}|\mathbf{r}_0, t),$$

mille lahendiks on osakese liikumise jaotustihedus Gaussi jaotusena

$$P(\mathbf{r}|\mathbf{r}_0, t) = (4\pi Dt)^{-d/2} \exp\left[-\frac{(\mathbf{r} - \mathbf{r}_0)^2}{4Dt}\right], \quad (1.5)$$

kus d on ruumi dimensioon ja millest tuletatakse tuntud Einstein difusioonivõrrand

$$\langle (\mathbf{r} - \mathbf{r}_0)^2 \rangle = 2dDt \quad (1.6)$$

Difusiivsus on keskkonna omadus, mille seisundit kirjeldab difusioonikonstant, mis Einsteini juhul sõltub viskoosusest, temperatuurist ja molekulide mõõtmetest. Difusiooni kirjeldus Gaussi jaotusega ei kehti takistatud difusiooni korral [16, 8, 15].

Difusioonikonstandi hindamine magnetresonantsmeetodiga

Blochi magnetisatsiooni liikumisvõrrandis rakendatud välised magnetväljad ruumis ei muutu. Ruumis muutuva magnetvälja arvestamiseks lisas Torrey täiendava liikme Blochi võrrandisse (1.2) arvestades magnetvälja gradiendi olemasolu korral tuumade omadifusiooni nähtusest tuleneva signaali nõrgenemisega:

$$\frac{d\mathbf{M}}{dt} = \gamma \mathbf{M} \times \mathbf{H}_0 - \frac{M_{x,rot}\mathbf{i} + M_{y,rot}\mathbf{j}}{T_2} - \frac{M_z - M_0}{T_1} \mathbf{k} + D \nabla^2 \mathbf{M}, \quad (1.7)$$

kus D on keskkonna difusioonikonstant. Homogeenses magnetväljas on selle liikme mõju null. Valemit (1.7) nimetatakse Bloch-Torrey võrrandiks [53, 1].

Magnetresonantsuuringutes nimetatakse spinnakajaks sekventsi, kus pärast 90° kummatava raadiosagedusliku magnetvälja rakendamist rakendatakse aja τ möödumisel 180° kummutav väli, mis refokuseerib risttasandi tuumade faasid ja magnetresonantssignaali lugemine toimub ajahetkel $\tau' > \tau$. Difusiooni mõju uurimiseks magneetumuse liikumisvõrrandile mittehomogeense välja korral rakendatakse homogeensele magnetväljale \mathbf{H}_0 z -telje suunaline ühtlane gradientväli $\mathbf{G} = (g\mathbf{u}_x, g\mathbf{u}_y, g\mathbf{u}_z)^T$ selliselt, et tekib mittehomogeenne püsiväli

$$\mathbf{H}(\mathbf{r}, t) = (0, 0, \mathbf{r} \cdot \mathbf{G} + H_0)^T. \quad (1.8)$$

Spinnkaja sekventsi rakendamisel mittehomogeenses gradientväljas toimub pärast kummutava impulsi rakendamist difusiooni toimet aja τ jooksul tuumade migratsioon teistsuguse väljatugevusega piirkonda kandes kaasa algset faasi, mistõttu ei toimu nende migreerunud tuumade faasi täielik taastamine 180° pulsiga. Seega lisandub risttasandis klassikalisele T_2^* ajategurile difusioonist tulenev magneetumuse nõrgenemine. Käsitledes risttasandit komplekstasandina kirjutatakse risttasandi magneetumus laboratoorses taustsüsteemis

$$\mathbf{M}_{x,y} = M_x + iM_y = \psi e^{-(i\omega_0 t + t/T_2)}, \quad (1.9)$$

kus $\omega_0 = -\gamma \mathbf{G} \cdot \mathbf{r}$ ja \mathbf{r} on tuuma asukohavektor. Kuna huvi pakub ainult difusiooni mõju, siis jäetakse eksponendi teine liige kõrval. Pärast 180° rakendamist on vastavalt valemile (1.7) risttasandi magnetisatsiooni liikumisvõrrandiks

$$\frac{\partial \psi}{\partial t} = -i\gamma(\mathbf{G} \cdot \mathbf{r})\psi + D \nabla^2 \psi, \quad (1.10)$$

kus ψ on T_2 protsessist sõltumatu ja pöörleb sagedusega $\omega_0 = \gamma H_0$ ümber z -telje nagu \mathbf{M} . Valemi (1.10) imaginaarosa kirjeldab difusiooni mõju puudumise juhtu ja reaalosa kirjeldab tuumade omadifusiooni mõju [53].

Tähistades

$$\mathbf{F}(t) = \int_0^t \mathbf{G}(t') dt'$$

ja

$$\mathbf{f} = \mathbf{F}(\tau)$$

on peale 90° pulsi rakendamist $\psi(0) = A(0)$, kus $A \equiv A(t)$ on risttasandi magnetisatsioon igal ajahetkel. Difusiooni puudumise korral saame pärast 90° ja 180° pulsi rakendamist kuni spinnkajani (*time of echo; TE*) τ' valemist (1.10)

$$\psi = Ae^{\{-i\gamma\mathbf{r}\cdot[\mathbf{F}+(\xi-1)\mathbf{f}]\}},$$

kus $\xi = +1$ kui $0 < t < \tau$ ja $\xi = -1$ kui $t > \tau$. Difusiooni toimimise korral

$$\frac{dA(t)}{dt} = -A(t)D[\gamma(\mathbf{F}(t) + (\xi - 1)\mathbf{f})]^2,$$

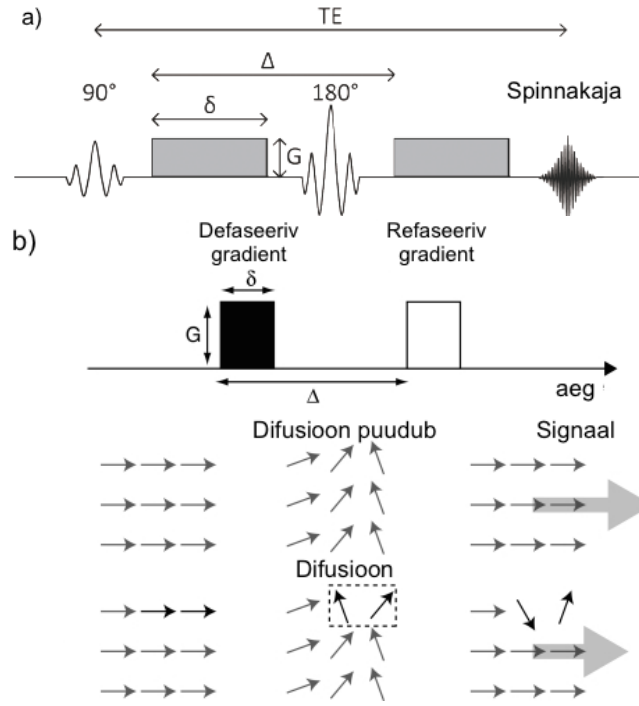
mille integreerides juhul $\tau' = 2\tau \equiv TE$ saame

$$\ln \left[\frac{A(TE)}{A(0)} \right] = -\gamma^2 D \int_0^{TE} (\mathbf{F}(t) + (\xi - 1)\mathbf{f})^2 dt. \quad (1.11)$$

Valemit (1.11) nimetatakse Stejskal-Tanneri valemiks, mis kirjeldab magnetresonantssignaali nõrgenemist tuumade omafidusiooni tõttu sõltuvalt magnetväljagradiendi funktsioonist $\mathbf{G}(t)$ [48]. Stejskal ja Tanneri poolt esmakordselt kasutusel võetud pulseeriva ristikülükukujulise gradiendi $\mathbf{G}(t)$ spinnkaja sekvents (*pulsed gradient spinn echo - PGSE*) (joonis 1.2) kasutades saadakse valmist (1.11) tuntud avaldis

$$\ln \left[\frac{A(TE)}{A(0)} \right] = -\gamma^2 D g^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3), \quad (1.12)$$

kus Δ on kahe difusiooni kodeeriva gradiendi vaheline aeg (nim. ka difusiooni aeg) ja δ on vastava gradiendi kestus. Stejskal-Tanneri valemi põhjalikum matemaatiline analüüs on esitatud [31].



Joonis 1.2: (a) Stejskal-Tanneri sekvents ja (b) selgitav skeem selle kaudu difusiooni mõju signaali nõrgenemisele.

Meditisiinilistes magnetresonantsuuringutes tähistatakse valemis (1.11) rakendatud gradientvälja iseloomustav liige [33]

$$\gamma^2 \int_0^{TE} (\mathbf{F}(t) + (\xi - 1)\mathbf{f})^2 dt \equiv b, \quad (1.13)$$

ja valem (1.12) saab õpikustest tuntud normaliseeritud signaali valemi kuju

$$\frac{A(TE)}{A(0)} = \frac{S}{S_0} = e^{-bD}, \quad (1.14)$$

kus S on signaali tugevus peale gradientväljade rakendamist (nim. ka difusiooni kaalugradientiks) ja S_0 on signaali tugevus ilma gradientväljasid rakendamata. Kui võtame arvesse konventsionaalsed T_1 ja T_2 signaalid, siis

$$S = (1 - e^{-\frac{TR}{T_1}}) e^{-\frac{TE}{T_2}} e^{-bD},$$

kuid on näha, et $\frac{S}{S_0}$ korral taanduvad esimesed kaks eksponenti välja .

Näiv difusioonikonstant

Valemis (1.11) esitatud difusioonikonstant D on skalaar, mille saab leida vähemalt kahe magnetseronantsi signaali mõõtmisega, kusjuures eeldatakse, et difusioonikonstant ei sõltu suunast ehk keskkond on isotroopne ja sisemiste takistusteta.

Bioloogiliste kudede mikrostruktuur on üldjuhul anisotroopne. Lisaks puhtalt omadifusioonist tulenevale singaali nõrgenemisele on MRT uuringutes signaali nõrgenemine tingitud ka kapillaarse struktuuri mittekoherentsest vere voolamisest (pseudodifusioon, mikrodifusioon) ning vere või vedelike laminaarse ja turbulentse voolamise mõjust. Seadmest tulenevate häirituste allikaks on voksli lokaliseerimiseks kasutatavad magnetväljagradiendid (*read-out*, *phase-encoding*, *slice-selection*), mis samuti võivad moonutada difusioonist põhjustatud signaali kadu. Kui keskkonnas on füüsikalised takistused, mis on suurusjärgus difusiooni keskmise vaba tee pikkusega, siis nimetatakse seda “takistatud difusiooniks” (*restricted diffusion*). Temperatuuril 25°C on vee omadifusiooni konstant $2,3 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ ja ühes suunas migratsiooni keskmine kaugus $20 \mu\text{m}$ 100ms jooksul.

Seega sõltub bioloogilise koe difusioonikonstant suunast ja MRT meetodiga mõõdetud difusioonikonstant ei ole tegeliku veemolekulide omadifusiooni difusioonikonstant vaid seda nimetatakse “näivaks difusioonikonstandiks” (*apparent diffusion constant* - ADC või D_{app})[33].

Kasutades labori taustsüsteemis koordinaattelgede x , y ja z suunalisi kodeeriva magnetvälja gradiente, saab hinnata nende telgede suunas vastavalt ADC_x , ADC_y ja ADC_z ning nende kaudu omakorda keskmise ADC . Mõõtes eksperimendis signaalid S ja S_0 saadakse ADC hindamiseks võrrandist (1.14) lineaarvõrrand argumentiga b

$$\ln\left(\frac{S}{S_0}\right) = -bD_{app}. \quad (1.15)$$

1.3 Difusioontensorkuvamine

Difusioonikonstandi sõltuvust suunast kirjeldatakse difusioonitensoriga \mathbf{D}_{eff} . Asendades difusioonikonstandi difusioonitensoriga, saame valemi (1.3)kirjutada

$$\mathbf{J} = -\mathbf{D}^{eff}\nabla n(\mathbf{r}, t)$$

ja komponentidena

$$\begin{bmatrix} J_x \\ J_y \\ J_z \end{bmatrix} = - \begin{bmatrix} D_{xx}^{eff} & D_{xy}^{eff} & D_{xz}^{eff} \\ D_{yx}^{eff} & D_{yy}^{eff} & D_{yz}^{eff} \\ D_{zx}^{eff} & D_{zy}^{eff} & D_{zz}^{eff} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \frac{\partial n}{\partial x} \\ \frac{\partial n}{\partial y} \\ \frac{\partial n}{\partial z} \end{bmatrix}. \quad (1.16)$$

Difusioonitensorit käsitletakse sümmeetrilisena (laenguvaba keskkonna termodünaamika pööratavuse printsiip), kus $D_{xy}^{eff} = D_{yx}^{eff}$, $D_{xz}^{eff} = D_{zx}^{eff}$, $D_{yz}^{eff} = D_{zy}^{eff}$. Asendades difusioonikonstandi difusioonitensoriga avaldub Stejskal-Tanneri valem (1.11)

$$\ln \left[\frac{A(TE)}{A(0)} \right] = -\gamma^2 \int_0^{TE} [\mathbf{F}(t) + (\xi - 1)\mathbf{f}]^T \mathbf{D}^{eff} \int_0^{TE} [\mathbf{F}(t) + (\xi - 1)\mathbf{f}]$$

ja arvestades b faktori tähistusega (1.13) [3], saadakse

$$\ln \left[\frac{A(TE)}{A(0)} \right] = - \sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^3 b_{ij} D_{ij}^{eff} = -\mathbf{b}^T \mathbf{D}^{eff} \mathbf{b}. \quad (1.17)$$

Kuna difusioonitensor \mathbf{D}^{eff} on sümmeetriline on tema omavektorid $(\epsilon_1, \epsilon_2, \epsilon_3)$ ortogonaalsed. Tähistades vastavad omaväärtused λ_1, λ_2 ja λ_3 saadakse omaväärtuse ülesandeks

$$\mathbf{D}^{eff} \mathbf{E} = \mathbf{E} \mathbf{\Lambda},$$

kus

$$\mathbf{E} = (\epsilon_1, \epsilon_2, \epsilon_3) \quad (1.18)$$

ja

$$\mathbf{\Lambda} = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix}. \quad (1.19)$$

Graafiliselt saab difusioonitensori kujutada difusiooniellipsina, mille peatelgede suunad ühtivad tensori omavektoritega. Asendades valemis (1.5) difusioonikonstandi difusioonitensoriga, avaldub tuumade jaotustihedus

$$P(\mathbf{r}|\mathbf{r}_0, \tau) = \frac{1}{\sqrt{|\mathbf{D}^{eff}(\tau)| (4\pi\tau)^3}} \exp \left[-\frac{(\mathbf{x} - \mathbf{x}_0)^T \mathbf{D}^{eff^{-1}}(\tau) (\mathbf{x} - \mathbf{x}_0)}{4\tau} \right]. \quad (1.20)$$

Tensori laboratoorse taustsüsteemi koordinaadid \mathbf{r} teisendatakse difusiooniellipsi peatelgede taustsüsteemi \mathbf{r}' , kus ellipsi peatelje suund ühtib suurima difusiooni suunaga anatoomilises vokslis

$$\mathbf{r}' = \mathbf{E}^T (\mathbf{r} - \mathbf{r}_0).$$

Võttes jaotustiheduse funktsiooni (1.20) eksponendi võrdseks $\frac{1}{2}$ -ga saab difusiooniellipsi kirjutada maakrikskujul

$$\frac{\mathbf{r}'^T \mathbf{\Lambda} \mathbf{r}'}{2\tau} = 1,$$

mis komponentidena avaldub

$$\left(\frac{x'}{\sqrt{2\lambda_1\tau}} \right)^2 + \left(\frac{y'}{\sqrt{2\lambda_2\tau}} \right)^2 + \left(\frac{z'}{\sqrt{2\lambda_3\tau}} \right)^2 = 1,$$

kus $\sqrt{2\lambda_i\tau}$ = on aja τ jooksul keskmine efektiivne difusiooni distant vastava omavektori suunas [4].

Kuna difusioonitensor on sümmeetriline on selles 6 sõltumatud komponenti ja valemis ((1.17)) on kuus 6 tundmatut, kusjuures b maatriks on määratud ja signaalid on eksperimendist mõõdetavad. Teades ühte $S(0)$ signaali väärtust ja vähemalt kuut $S(TE)$ signaali väärtust mitteortogonaalsete difusiooni kaalugradiendi suundade korral, saame koostada 6 tundmatuga lineaarvõrrandisüsteemi difusioonitensori komponentide arvutamiseks.

1.4 Mõõtmised difusioonmagnetresonantsmeetodiga

Skaneerimise artefaktid

Põhilised artefaktid difusioonmagnetresonantsi (dMRT) uuringutel on põhjustatud induktsioonivooludest, skaneerimise ajal uuritava keha liigutustest või organismi füsioloogilise põhjusega liikumistest tekitatud pildimoonutused.

- dMRT meetodites kasutatakse suhteliselt tugevaid ja kiiresti muutuvaid magnetvälju, mis tekitavad uurimisseadme juhtivusega komponentides induktsioonivoolusid, mis omakorda tekitavad skaneerimist häirivaid magnetväljasid. Induktsioonivoolud töötavad ka difusiooni kodeeriva pulssgradientvälja kasvamise vastu, moonutades selle teoreetilist kuju. Geomeetriliste moonustuste tulemusena võib ADC arvutamisel tekkida viga kui arvutamiseks kasutatakse kahe mitte täpselt samas anatoomilises piirkonnas tehtud signaali mõõtetulemusi. Induktsioonivoolude mõju vähendamine sõltub uurimisseadme tehnoloogilisest tasemest. Sõltuvalt seadmest on vastava uuringuprotokolliga võimalik eelnevalt tarkvaraliselt töödeldud kodeerivate gradientide kujuga kompenseerida induktsioonivoolude häirivad magnetväljad. Kuid sellele vaatamata vajavad difusioonkaalutud pildid (DWI) pilditöötluse käigus moonutuste korrigeerimist.
- Liigutuste artefaktid tekivad uuritava keha või organite füsioloogiliste liikumiste tagajärjel. Defaseeriva magnetvälja gradiendi rakendamisel omandavad tuumade magnetomendid faasinihke. Refaseeriva gradiendi rakendamise ajaks on tuumade magnetmomendid muutunud asukohta lisaks omadifusioonist tingitud faasinihkele ka soovimatutest liigutusest tingitud nihkele, mis on 10 kuni 100 korda suurem võrreldes omadifusiooni faasinihkega. Tulemuseks on selline signaali nõrgenemine, mis põhjustab ADC ülehindamise. Liigutuste mõju suureneb tulemustele siis, kui mõõtmisi teostatakse mitme b faktori väärtusega või kui kasutatakse anatoomilise kihi korduvat skaneermist ($NSA > 1$) [35].

Signaali müra

Klassikaliselt leitakes MRT signaali müra suhe valemist

$$SNR = \frac{\bar{S}}{\sigma},$$

kus \bar{S} on huvipiirkonna (ROI) mõõdetud signaali keskvärtus ja σ on ROI pikslite standardhälve. SNR leidmiseks on pakutud mitmeid lahendusi [32]. Müra põhjustab MRT signaali piksli rekonstrueerimisel piksli intensiivsuse ülehindamise, mis konventsionaalse MRT meetodi puhul ei ole suureks probleemiks (kordusmõõtmistega võib suurendada SNR väärtust). dMRT meetodite puhul võib DWI signaali tugevus olla müraga samas suurusjärgus ja madal SNR viib olulise süstemaatilise vea tekkimiseni, kuna piksli intensiivsus ülehinnatakse ja kahe mõõdetud signaali alusel arvutatud ADC väärtus alahinnatakse. Kliinilistes dMRT uuringutes ei ole lihte SNR väärtust suurendada, sest DWI pilt on tundlik liigutustele ja ka protseduuri pikkus on

kriitilise tähtsusega. Näiteks on vees b faktoriga $1000 \text{ mm}^2/\text{s}$ DWI $SNR < 1,8$ korral baasviga $> 5\%$, kusjuures sama veamääraga oleks $b = 0$ pildi $SNR < 13$ [14, 25].

Magnetresonantsimeetodi signaali müra suhet mõjutavad lisaks signaali vastuvõtumähise takistusele ka induktiivsed kaod mõõdetavas keskkonnas, mis sõltuvad nii püsimagnetvälja tugevusest kui ka voksli suurusel[18].

Magnetresonantssignaali komplekssignaali koosneb tegelikust teadmata signaalist A ja müra N

$$A + N_x + iN_y = Se^{-i\phi}.$$

Signaali mõõtmisel saadakse selle komplekssignaali reaalosa

$$S = \sqrt{(A + N_x)^2 + N_y^2},$$

kus müra reaali- ja imaginaarosa N_x, N_y on sõltumatud ja Gaussi jaotusega $N(0, \sigma)$ [20]. Saab näidata, et väikese SNR korral on mõõdetud signaal S Rice jaotusega

$$P_{Rice}(S | \sigma, A) = \frac{S}{\sigma^2} e^{-\frac{S^2 + A^2}{2\sigma^2}} I_0\left(\frac{SA}{\sigma^2}\right),$$

kus

$$I_0 = \frac{1}{\pi} \int_0^\pi e^{-\cos\phi} d\phi$$

on esimest liiki 0. järku Besseli funktsioon. Kui $A/\sigma \geq 3$ siis Rice jaotus läheneb Gaussi jaotusele [18].

Ainult müra korral, piirkondades, kus MRT signaal puudub (õhk), on taustasignaali Rayleigh jaotusega, mille keskmine intensiivsus (*average background signal intensity*) avaldub ([14, 18]):

$$\bar{S} = \sigma \sqrt{\frac{\pi}{2}}$$

ja dispersioon

$$\sigma_{Rayleigh}^2 = \left(2 - \frac{\pi}{2}\right) \sigma^2.$$

SNR mõjutab difusiooniparameetrite hindamist. Näiteks kõrge FA väärtusega *callosal genu* piirkonnas ja madala FA väärtusega *anterior corona radiata* piirkonnas saadakse süstemaatilise vea vaba FA hinnag 1,5 T seadmel vähemalt kolme DWI kordusmõõtmisega ja 3 T seadmel ühe DWI mõõtmisega. Soovituslikud SNR väärtused vastavates huvipiirkondades oleks 20 ja 40 [39]. Müra mõju difusiooniparameetrite hindamisele on uurinud [25].

Kodeerivate gradientväljade arv ja suunad

Difusioonitensori komponentide arvutamiseks on oluline b maatriksi kuju, mis sisaldab difusiooni kodeerivate gradientide koordinaate. Kuna induktioonivooludest tingitud parasiitsed magnetväljad moonutavad teoreetilist kodeeriva gradiendi kuju ja suunda, siis on oluline arvutada tegelikud gradientide suunad. Kliinilistel dMRT skaneeringutel on teoreetiliste ja tagelike

gradiendisuundade erinevused $< 3\%$, mis ei avalda olulist mõju tensori komponentide ja difusiooniparameetrite arvutamisele [19]. Reaalse b maatriksi hindamise mõningad meetodid on toodud [19].

1.5 Difusioonitensori komponentide arvutamine

Difusiooni kodeeriva gradientvälja puudumise korral nimetatakse ühes vokslis mõõdetud signaali kaalumata signaaliks ja tähistatakse $S(0)$ või S_0 . Gradiendi pulsside rakendamise järel mõõdetud signaali nimetatakse kaalutud signaaliks (*diffusion weighted image* - *DWI*) ja tähistatakse S . Tuumade omadifusiooni korral toimub kodeerivate gradientväljade tuumade faaside defaseerimise ja refaseerimise järel faasinihe, mille tulemusena $S < S_0$. Valem (1.17) kirjutakse kujul

$$S = S_0 e^{-\mathbf{b}^T \mathbf{D} \mathbf{b}}.$$

Kuna praktikas kasutatakse $b = \text{const}$, siis tähistades difusiooni kaaluvate gradientide suunad ühikvektoriga \mathbf{u} ja

$$S = S_0 e^{-b \mathbf{u}^T \mathbf{D} \mathbf{u}} \quad (1.21)$$

Logaritmides saadakse komponentide kaupa i -nda mõõtmise jaoks

$$\ln(S_i) = \ln(S_0) - b_i (u_{ix}, u_{iy}, u_{iz}) \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} u_{ix} \\ u_{iy} \\ u_{iz} \end{pmatrix} + \epsilon_i \quad (1.22)$$

Difusioonitensori komponentide arvutamiseks kasutatakse mitmese regressiooni mudelit

$$\mathbf{Y}_{n \times q} = \mathbf{B}_{n \times k} \mathbf{D}_{k \times q} + \mathbf{U}_{n \times q}$$

kus otsitakse \mathbf{D} komponente arvestades sõltumatute muutjate $y_1, \dots, y_i, \dots, y_q$ omavahelist seost, \mathbf{B} on sõltuvate muutujate b_i maatriks (diasainimaatriks), \mathbf{U} on juhuslike vigade maatriks, n on kordusmõõtmiste arv ühe sõltumatu parameetri y_i jaoks, q on sõltumatute parameetrite y_i arv, p on sõltumatute muutujate b_i arv ja indeks $k = p + 1$ [5, 29].

dMRTY mõõtmiste korral on tavaliselt $n = 1$ ja tähistades $y_i = \ln(s_i)$ saame 1.22 kirjutada

$$\mathbf{y} = \mathbf{X} \beta + \epsilon, \quad (1.23)$$

kus on defineeritud uued maatriksid

$$\mathbf{y} = (y_1, \dots, y_i, \dots, y_q)^T,$$

$$\mathbf{X} = \begin{pmatrix} 1 & -b_1 u_{1x}^2 & -b_1 u_{1y}^2 & -b_1 u_{1z}^2 & -2b_1 u_{1x} u_{1y} & -2b_1 u_{1y} u_{1z} & -2b_1 u_{1x} u_{1z} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 1 & -b_q u_{qx}^2 & -b_q u_{qy}^2 & -b_q u_{qz}^2 & -2b_q u_{qx} u_{qy} & -2b_q u_{qy} u_{qz} & -2b_q u_{qx} u_{qz} \end{pmatrix},$$

$$\boldsymbol{\beta} = (\ln(S_0), D_{xx}, D_{yy}, D_{zz}, 2D_{xy}, 2D_{xz}, 2D_{yz})^T$$

$$\boldsymbol{\epsilon} = (\epsilon_1, \dots, \epsilon_i, \dots, \epsilon_q)^T,$$

kus sõltumatute (mitteortogonaalsete) gradiendi suundade arv $i = 1, \dots, q$, $q \geq 7$. [3, 30]

Lineaarvõrrandisüsteemi (1.23) lahendamiseks ehk tensori komponentide arvutamiseks kasutatakse erinevaid meetodeid: lineaarset vähimruutude meetodit (LLS), kaalutud lineaarset vähimruutude meetodit (WLLS) ja mittelineaarset vähimruutude meetodit (NLS). Kasutuses on ka nimetatud meetodite kitsendustega juhtumid, kus eeltingimusena nõutakse tensori positiivseid omaväärtusi (negatiivsed omaväärtused ei oma füüsikalist tähendust, need tekivad mõõtmisvigade ja väikese SNR korral) [30].

LLS meetodi korral on valemi (1.21) signaali logaritmime järel tegemist lineaarse võrrandisüsteemiga (1.23), kus iga mõõtmistulemus omab tensori komponentide arvutamises võrdset kaalu ja lihtsalt pöördmaatriksi leidmine annab meile otsitavad tensori komponendid. Eeldatakse, et mõõtmiste juhuslike vigade dispersioon on ühesuguse jaotusega (Gaussi jaotusega) ning keskväärus $\mathbf{E}(\boldsymbol{\epsilon}) = 0$. Difusioonitensori komponentide vähimruutude hinnang arvutatakse tingimusest

$$\min_{\boldsymbol{\beta}} (\mathbf{X}\boldsymbol{\beta} - \mathbf{y})^T \boldsymbol{\Sigma}^{-1} (\mathbf{X}\boldsymbol{\beta} - \mathbf{y}),$$

ehk

$$\hat{\boldsymbol{\beta}} = (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T \mathbf{y}.$$

Meetodi üks puudus seisneb selles, et pärast signaali logaritmimeist selle dispersioon muutub signaali funktsiooniks ja erinevate mõõtmistulemuste dispersioon ei ole enam sama jaotusega ning mõõtmisvead ϵ_i ei korreleeru [26]. Teiseks, nagu peatükis (1.4) näidati, on mõõdetava signaali S intensiivsuse jaotustihedus määratud Rice jaotusega kui $SNR < 2$

$$var(\epsilon_i) = \frac{\sigma^2}{S_{i,orig}}$$

kus $S_{i,orig}$ on müravaba signaal ja σ on müra tase [54].

LLS meetodi puuduste lahendamiseks kasutatakse WLLS meetodit, kus kovaratsioonimaatriksi kasutuselevõtuga arvestatakse logaritmitud ja mittelogaritmitud andmete erinevusi, mida seejärel kasutatakse regressioonanalüüsis dispersioonide kaalumiseks [26]. Võrrandisüsteemi parameetrite hinnang arvutatakse

$$\hat{\boldsymbol{\beta}} = (\mathbf{X}^T \mathbf{W} \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T \mathbf{W} \mathbf{y},$$

kus kaalumaatriks

$$\mathbf{W} = \text{diag}(\mathbf{S}_{orig}^2).$$

Kuna tegelik signaal \mathbf{S}_{orig} on teadmata, siis kaalumaatriksiks võetakse mõõdetud signaalide diagonaalmaatriks

$$\mathbf{W} = \mathbf{S}^2,$$

kus $\mathbf{S} = \text{diag}(\mathbf{S}(s_1 \dots s_i \dots s_q))^T$.

NLLS meetodi korral andmeid ei logaritmita, mis jätab veakomponendi jaotuse muutamata ja kovariatsioonimaatriksiks on ühikmaatriks, mis on eeliseks lineaarsete meetodite ees [26]. Mittelineaarse meetodi korral kasutatakse vealiikme ϵ_i asemel hinnangut

$$r_i = s_i - e^{\sum_{j=1}^7 b_{ij} D_j}$$

ja parameetrite hinnangud saadakse [30]

$$\hat{\beta} = [\mathbf{X}^T(\mathbf{S}^2 - \mathbf{RS})\mathbf{X}]\mathbf{X}(\mathbf{S}^2 - \mathbf{RS})\mathbf{y}.$$

Kirjeldatud meetodite kitsendustega juhtumid on CLLS (*Constrained Linear Least Squares*), CWLLS (*Constarined Weighterd Linear Least Squares*) ja CNLS (*Constrained Nonlinear Least Squares*).

Difusioonitensori komponentide arvutamise meetodeid on teaduskirjanduses ja praktikas kasutuses veel. Näiteks võib mainida RESTORE (*robust estimation of tensors by outlier rejection*) meetodit, mille motivatsiooniks on asjaolu, et teised meetodid käsitsevad ainult soojusmüra jaotusi kuid jätavad kõrvale füsioloogilise müra ja liigutuste artefaktid, mille teoreetiline jaotusfunktsioon ei ole teada. Selleks kasutatakse iteratiivset ümberkaalutud vähimruutude regressiooni meetodit (*GMM method*) tuvastamaks võimalikud erildised ja seejärel need andmete hulgast eemaldades. Tensori komponentide arvutamine teostatakse pärast erildiste eemaldamist lineaarse regressioonimudeliga, eeldades mõõtmisvigade Gaussi jaotust [9].

1.6 Difusioonkurtooskuvamine

Eeldades, et gradiendipulsi kestus δ on lõpmata väike, saab mõõdetud dMRT signaali avaldada tuumade difusiooni jaotustiheduse karakteristliku funktsioonina ehk Fourier' teisendusena [57]

$$g(\omega) = \frac{s}{s_o} = \int_{-\infty}^{+\infty} e^{i\omega x} P(x, \Delta). \quad (1.24)$$

Karakteristlik funktsioon on juhusliku suuruse statistilisi momente genereerivaks funktsiooniks. Karakteristliku funktsiooni saab arendada Maclaurani valemi järgi

$$g(\omega) = \sum_{k=0}^n \frac{g(0)^{(k)}}{k!} \omega^k + o(\omega^n) = \sum_{p=0}^n \nu_p \frac{(i\omega)^p}{p!} \omega^p + o(\omega^n),$$

kus ν_p on juhusliku suuruse p – ndat järku algmoment. Momente genereeriva karakteristliku funktsiooni logaritmimisel saadakse juhusliku funktsiooni statistilisi kumulante genereeriv funktsioon

$$\ln(g(\omega)) = \sum_{p=1}^m \kappa_p \frac{(i\omega)^p}{p!} + o(\omega^m),$$

kus kordajaid κ_p nimetatakse juhusliku suuruse p – ndat järku semiinvariantideks ehk kumulantideks. Juhusliku suuruse kumulandid avalduvad momentide ja tsentraalsete momentide μ_p kaudu (ja vastupidi):

$$\begin{aligned}\kappa_1 &= \nu_1 \\ \kappa_2 &= \nu_2 - \nu_1^2 \equiv \sigma^2 \equiv \mu_2 \\ \kappa_3 &= \nu_3 - 3\nu_2\nu_1 + 2\nu_1^2 \equiv \mu_3 \\ \kappa_4 &= \nu_4 - 4\nu_3\nu_1 - 3\nu_2^2 + 12\nu_2\nu_1^2 - 6\nu_1^4 \equiv \mu_4 - 3\mu_2^2\end{aligned}$$

Matemaatilises statistikas nimetakse avaldist

$$\frac{\mu_3}{\sigma^2} \quad (1.25)$$

asümmeetriakordajaks ning avaldist

$$K \equiv \frac{\mu_4}{\mu_2^2} - 3 \quad (1.26)$$

nimetatakse ekstsessiks (väliskirjanduses *excess kurtosis*). Ekstsess on dimensioonitu suurus, mis hindab kvantitatiivselt juhusliku suuruse jaotuse erinevust Gaussi jaotusest. Gaussi jaotuse asümmeetriakordaja (1.25) ja ekstsess (1.26) võrduvad nulliga [24].

Arendades signaali avaldise (1.24) jaotustiheduse kumulantide järgi, eeldades lõpmata väikese gradiendi kestusega δ , saame

$$\ln \frac{S}{S_0} = \kappa(i\omega) + \kappa_2 \frac{(i\omega)^2}{2!} + \kappa_3 \frac{(i\omega)^3}{3!} + \kappa_4 \frac{(i\omega)^4}{4!} + o(\omega^m). \quad (1.27)$$

Kuna eeldame tuumade koherentse liikumise puudumist (voolamise puudumist), siis keskväär- tus $\nu_1 = 0$ ja esimene liige muutub nulliks[23]. Samuti, kuna eeldatakse tuumade difusiooni sümmeetrilist jaotust, siis ka kolmas liige muutub nulliks [57].

Arvestades $\delta \rightarrow 0$, saab valemist (1.12) leitud asendused $\omega = g\delta\gamma$, $D = \kappa_2/2\Delta$, $\kappa_4 = 4KD^2\Delta^2$ ja $b = \gamma^2g^2\delta^2\Delta$ kirjutada valemisse (1.27) ja

$$\ln \left(\frac{S}{S_0} \right) = -bD_{app} + \frac{1}{6}b^2D_{app}^2K_{app} + o(b^3), \quad (1.28)$$

kus D_{app} on kindlas gradiendisuunas näiv difusioonikonstant ja K_{app} on näiva difusiooni kurtoos samas suunas (väliskirjanduse eeskujul nimetame ekstsessi K edaspidi kurtoosiks), kus tegelik kurtoos avaldub

$$K(\Delta) = \lim_{\delta \rightarrow 0} K_{app}(\Delta, \delta).$$

Difusiooni kurtoos suureneb heterogeenses keskkonnas. Kurtoos võib varieeruda ja omada ka negatiivseid väärtusi mõõtmisaja suurenedes [23].

Valemi (1.28) abil difusiooni kurtoosi hindamise nimetasid Jensen ja Helpert difusioonkurtooskuvamiseks (DKK) (*diffusional kurtosis imaging DKI*) [23].

Difusiooni kurtoosi hindamiseks kolmemõõtmelises ruumis on vajalik rakendada 4. järku

tensor (kurtoositensor KT) W_{ijkl} , millel on 81 komponenti. Kuid ruumilise sümmeetria eelduse korral on tensoril sõltumatud 15 komponenti. [57]

Analoogselt difusioonitensori komponentide arvutamise valemile (1.17) kirjutatakse nüüd signaali mõõtmise jaoks laiendatud valem (1.28) koos kurtoositensori liikmega

$$\ln \frac{S}{S_0} = -b \sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^3 n_i n_j D_{ij}^{app} + \frac{1}{6} b^2 \left(\frac{1}{3} \sum_{i=1}^3 D_{ii}^{app} \right)^2 \sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^3 \sum_{k=1}^3 \sum_{l=1}^3 n_i n_j n_k n_l W_{ijkl}^{app}$$

1.7 Difusioonparameeterkaardid

ADC on difusiivsuse hinnag ühes vokslis konkreetses difusiooni kaaluva magnetväljagradiendi suunas, mistõttu sõltuvad nende hinnangud laboratoorsest taustsüsteemist, mida aga ei ole praktilisel kordusmõõtmisel võimalik uuesti saavutada. Probleem on selles, et korrapäratu mikrostruktuuri hindamisel erinevates gradiendisuundades saadakse erinevad tulemused. Sellest tulenevalt ei saa DWI baasil arvatud parameetreid kasutada aju mikrostruktuuri anisotroopia ja struktuursuse kvantitatiivseks hindamiseks. ADC on õigustatud isotroopse keskkonna uurimisel [2].

Kui regressioonanalüüsiga on valemis (1.16) esitatud näiva difusioonitensori komponendid leitud, saame tensori maatriksi diagonaalimise teel leida selle omavektorid (1.18) ja omaväärtused (1.19). Kui tegemist on anisotroopse keskkonnaga, siis $\lambda_1 > \lambda_2 \approx \lambda_3$, isotroopse keskkonnas on kõikides suundades difusioon sama kaaluga ehk $\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3$. Omavektorid ja omaväärtused on aluseks mõõdetud vokslis mikrostruktuuri iseloomustavate kvantitatiivsete parameetrite arvutamiseks. Arvutades iga vokslis kohta mõnesuguse skalaarse parameetri, saab uuritava keskkonna (aju) kohta koostada erinevate kontrastsustega difusioonparameeterkaarte. Kõige rohkem kasutamist leidnud kvantitatiivsed parameetrid on aksionaalne difusiivsus (λ_{\parallel} või K_{ax}), radiaalne difusiivsus (λ_{\perp} või K_{rad}), keskmine difusiivsus (MD; *mean diffusivity*), suhteline anisotroopia (RA; *relative anisotropy*) ja fraktsionaalne anisotroopia (FA).

Aksionaalne difusiivsus defineeritakse

$$\lambda_{\parallel} \equiv \lambda_1,$$

kus tensori omavektor λ_1 on suurima difusiivsusega suund ja eelduste kohaselt samasuunaline aksonite üldise suunaga mõõdetud vokslis (difusiooniellipsi peatelje suund).

Radiaalne difusiivsus defineeritakse

$$\lambda_{\perp} \equiv \frac{\lambda_2 + \lambda_3}{2},$$

mis hindab suurima difusiivsuse suunaga ristisuunalist keskmist difusiivsust. Radiaalse difusiivsuse suurnemine viitab valgeaine aksonite demüeliniseerumisele [47].

Keskmine difusiivsus defineeritakse

$$MD \equiv \langle D \rangle = \frac{Tr(\mathbf{D})}{3} = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}.$$

Suhteline difusiivsus defineeritakse

$$RA \equiv \frac{1}{\sqrt{3}} \frac{\sqrt{\sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^3 (D_{ij} - \langle D \rangle I_{ij})^2}}{\langle D \rangle} = \frac{1}{\sqrt{3}} \frac{\sqrt{\mu_2(\lambda)}}{\mu_1(\lambda)}.$$

Suhteline difusiivsus on dimensionoitu skalaar, mis hindab omavektorite omavahelist suhtelist hajuvust. Isotroopses keskkonnas $RA = 0$.

Fraktsionaalne anisotroopia defineeritakse

$$\begin{aligned} FA &\equiv \sqrt{\frac{3}{2}} \frac{\sqrt{\sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^3 (D_{ij} - \langle D \rangle I_{ij})^2}}{\sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^3 D_{ij}^2} = \sqrt{\frac{3}{2}} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \langle D \rangle)^2 + (\lambda_2 - \langle D \rangle)^2 + (\lambda_3 - \langle D \rangle)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \\ &= \sqrt{\frac{3}{2}} \frac{\sqrt{\frac{1}{3}((\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2)}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \end{aligned}$$

Fraktsionaalne anisotroopia on dimensionoitu skalaar, mis hindab anisotroopset tensorit isotroopse tensoriga ja $0 \leq FA \leq 1$. Isotroopses keskkonnas $FA = 0$ [2].

Võrreldes tensori omavektorite alusel difusioonieelipsi peatelegede suundasid naabervokslites saanb teha järeldusi aksonite üldise kulgeva suuna kohta üle mitme vokslite. Kui naabervokslite difusioonieelipsite peatelgede suunad varieeruva vähesel määral võib sellest järeldada koe struktuurset orientatsiooni ja makroskoopilise aksonite või juhteteede kulgemisteed. Difusioonieelipsi peatelgedega määratud juhteteede kulgemise määramist nimetatakse traktograafiaks[2].

1.8 DTK ja DKK meetodid meditsiinis

DTK ja DKK meetodite tundlikkus erineb isotroopsetes kudedes, milleks võib olla näieks aju hallaine. Kuigi fraktsionaalne anisotroopia (FA) toob esile ruumiliselt orienteeritud struktuuri, ei erista see hallaine patoloogilisi kudesid tervetest, kuid kurtoosiparameetrites tuleb see erinevus paremini esile. Näiva kurtoosi parameetrid on valgeaine eessagaras suuremad kui hallaine ajukoos tuues esile valgeine suurema struktuursuse. Kuid erinevate uurimuste alusel hinnatud kurtoosiparameetrite väärtused varieeruvad oluliselt, mida põhjendatakse erinevate uuringute erineva katseplaaniga, sealhulgas Δ ja δ väärtuste erinevusega. Fantoomiga uurimustes on leidnud tõestamist kurtoosiparameetrite paremat struktuuri hindamise võimet kui MD parameetritel. Kuigi MD on tundlik struktuuri hindamiseks, mõjutavad selle väärtust lisaks struktuurile ka teised keskkonna faktorid, näiteks makromolekulide kontsentratsioon ja see on seetõttu vähem tundlik puhta struktuuri hindamiseks.

Ajukoe DTK ja DKK parameeterkaardid on selgelt erineva kontrastsusega. Uuringud loomadega on näidanud *in vitro* kurtoosiparameetrite suurenemist valgeaines ja väikesi muutusi hallaines, samas kui AD ja RD on näidanud suurt langust nii hallaines kui valgeaines.

DKK meetod on näidanud vanusest sõltuvat valgeaine mikrostruktuuri muutusi. On näidatud inimese east sõltuvalt suuri kurtoosiparameetrite muutusi noorukitest kuni vanuriteni[11].

Positiivse kurtoosi korral on jaotustihedusel teravam tipp ja raskemad sabad, negatiivsel aga lamedam tipp ja kergemad sabad. Kui kurtoos võrdub nulliga taandub DKK meetod DTK meetodiks.

Kurtoosi suuremad väärtused viitavad difusiooni rohkematele takistustele ja suuremale keskkonna kompleksusele. Kõrgemate b faktori väärtuste korral muutub dMRT meetod tundlikumaks lühematele difusiooni teepikkustele ja koe heterogeensele struktuurile ning difusiooni kaalutud signaali nõrgenemine ei ole enam monoekponentsiaalne, mis on Gaussi jaotusega difusiooni mudelit kasutavad DTK meetodis, samas kui DKK mudel sobib suhteliselt hästi signaali tegeliku nõrgenemisega.

Arvatakse, et aksiaalkurtoos (AK) on mõjutatud peamiselt rakuvälise struktuuri poolt, radiaalkurtoos (RK) aga rakumembraanidest ja müeliinikestadest. AK suurnemine oleks kooskõlas pakutud mehhanismiga isheemiast põhjustatud aksonite tilgastumisteooriaga, mis toetab teooriat, et kurtoosi parameetrite muutused viitavad peamiselt rakuvälise mikrokeskkonna muutusele.

On näidatud MK muutuse seost rakustruktuuri muutusega. DKK pakub DTK-le täiendava biomarkeri kõrgetasemeliste ja madalatase meliste (*low-grade* ja *high grade*) ajukasvajate diferentseerimiseks, kus MK paremaid tulemusi võrreldes FA-ga on põhjendatud FA sõltuvusest eelkõige uuritava keskkonna ruumilise orientatsiooniga.

On näidatud MK ja RK väärtuste regionaalset vähenemise seost eeldementsuse ja Alzheimeri tõve juhtumitel. Seda põhjendatakse neuronite keharakkude, sünapside ja dendriitide vähenemise ja rakuvahelise ruumi suurenemisega. DKK meetodiga on võimalik tuvastada nende haigustega seotud ajukoe mikrostruktuuri muutusi enne konventsionaalse MRTga nähtavaks muutuvaid morfoloogilisi muutusi.

Nii DWI kui DTK meetodeid on algupäraselt rakendatud demüelinisatsiooni uurimiseks. Tulenevalt DKK kuvamises kasutatavale kahekambrilisele meetodile on DKK demüelinisatsiooni uurimiseks tundlikum meetod. On näidatud MK väärtuste vähenemise seost multipleksskleroosi juhtumitel võrreldes normaalgrupiga.

Vaatamata selgele erinevusele DTK meetodiga ei ole DKK meetodi mehhanismid lõplikult välja selgitatud. DKK meetodi põhiliseks eeliseks DTK ees peetakse võimalust isotroopse keskkonna, sealhulgas ajukoore ja basaalganglia uurimiseks[49]. DKK meditsiinilistest uuringutest on esitatud ülevaade [49, 12].

1.9 Difusiooniparameeterkaartide andmetöötlus

Pärast DKK ja DTI skalaarsete parameeterkaartide arvutamist teostatakse kaartide alusel uuringuspetsiifiline statistiline andmeanalüüs. Grupianaüüsiks ei saa kasutada vahetult kudede difusiooniparameetreid iseloomustavaid parameeterkaarte, sest kaardid ei ole skaneerimise tasustüsteemi ja uuritavate anatoomiliste erinevuste tõttu kvantitatiivselt võrreldavad. Kuna eesmärgiks on uurida erinevate uuritavate ühesuguseid anatoomilisi piirkondi, on vaja kõikide uuritavate individuaalsed parameeterkaardid muuta üksteisega võrreldavaks ehk normaliseerida.

Sõltuvalt uuringu eesmärgist on levinud andmetöötluse meetodid histogrammanalüüs, huvi-
piirkonna analüüs (*region of interest analysis* - ROI), vokslipõhine analüüs (*voxel based analysis* - VBA; *voxel based morphology analysis* - VBM) ja traktide põhine ruumiline statistika meetod (*tract-based spatial statistical analysis* - TBSS)[42]. Viimased kaks on automatiseeritud normaliseerimise meetodid.

Histogrammanalüüs

Histogrammanalüüsiga uuritakse parameeterkaartide vokslite sagedusjaotust statistilise grupianaüüsi teostamiseks. Histogrammanalüüs võimaldab automatiseeritult käsitseda tervet aju piirkonda. Vajalik on eelnevalt eemaldada mittehuvipakkuvad koed ja anatoomilised piirkonnad nagu näiteks kolju ja tserebrospinaalne vedelik (CSF). Meetodiga ei ole võimalik täpselt tuvastada patoloogiliste piirkondade asukohta ja grupianalüüs on samuti raskendatud, sest uuritavad ajud on erineva suurusega (uuritavate parameetritelised kaardid ei ole üksteisega kohandatud e. normaliseeritud) [46].

Huvi- piirkonna analüüs

Huvi-
piirkonna (ROI) analüüsi nimetatakse *a priori* hüpoteesiga meetodiks, mille eesmärgiks on uurida juba ette teada oleva piirkonna muutusi ühel uuritaval või erinevate uuritavate vahel (grupianalüüs). Igal uuritaval eristatakse ja tuuakse uurimiseks esile ainult huvi pakkuv anatoomiline piirkond tavaliselt käsitsi ühe või mitme kogenud radioloogi poolt, kuid ka automatiseeritult pilditöötlusvahenditega (*parcellation*). Huvi-
piirkonna käsitsi määramise puuduseks on sõltuvus uurija kogemusest, teadmistest ja käelisest osavusest. Sellest tulenevalt on probleemne DWI piltide ja anatoomilise T1 või T2 piltide kooskõlaline registreerimine; väiksemate piirkondade uurimine ja uuringute korratavus. Sellest tulenevalt on grupianalüüs raskesti teostatav, sest uuritavate parameetritelised kaardid ei ole üksteisega kohandatud[46].

Vokslipõhine analüüs

Vokslipõhise analüüsi (VBA) meetod töötati välja aju hallaine mahuliste erinevuste uurimiseks T1 kaalutud kujutiste alusel. Hiljem hakati seda meetodit kasutama ka valgeaine uurimiseks. VBA meetodit nimeatakse *a priori* hüpoteesivabaks meetodiks, mis võimaldab teostada normaliseeritud parameeterkaartide vokslipõhist statistilist grupianalüüsi (grupisisest kovariatsiooni

analüüsi kui ka gruppide vahelist võrdlemist) üle kogu ajupiirkonna, et otsida huvipakkuvate tunnustega korreleeruvaid piirkondi (nt haiged võrreldes referentsgrupiga, vanus jm) ilma vajaduseta ROI eelnevals defineerimiseks. Grupianalüüsiks on vajalik individuaalsed parameeterkaardid muuta kvantitatiivselt võrreldavaks. VBA statistiliseks grupianalüüsiks vajalik andmete eeltöötamise põhimõte on järgmine.

- Uuritavate struktuursed MRT pildid joondatakse mõne tuntud atlasega (nt *MNI152*).
- T1 kaalutud individuaalsetel pildidel eraldatakse teisted organid (*brain extraction* - BET) ja segmenteeritakse koetüüpideks (WM, GM, CSF) mõne tuntud atlase alusel (nt GM ICBM-152).
- Seejärel koostatakse kõikide individuaalsete segmenditud piltide alusel uuringuspetsiifiline üldistatud (*averaged*) templaad [42].
- Seejärel joondatakse individuaalsed segmenditud pildid uuringuspetsiifilise templiidiga.
- Joondatud individuaalsed pildid silutakse Gaussi lineaarfiltriga, et kohandada individuaalsed anatoomilised varieeruvused, eraldada täpsemalt hallaine ja mittehallaine pikslid, parandada normaliseerimise ruumilisi moonutusi ja suurendada uuritavate piirkondade tundlikkust. Silumise käigus töödeldakse andmed Gaussi jaotusele, et uuring oleks rakendatav Gaussi juhuliku välja teooriale (*GRF-gaussian random field*). Filtri ulatuse valikuks analüütiliselt põhjendatud kriteeriumeid ei ole ja see valitakse erinevates uuringutes suvaliselt vahemikus 4 kuni 16 mm FWHM (*full width half maximum*) [42].
- Normaliseerimise ja silumise järel saadakse kõikide individuaalsete parameeterkaartide joondus edasiseks statistiliseks analüüsiks, kus iga vokslit kohta saab koostada lineaarse mudeli, mille jääkliige on eelduse kohaselt normaaljaotusega.

VBA puuduseks valgeaine uuringutes on parameetriliste kaartide normaliseerimismeetod. Põhjuseks on valgeaine peenstruktuuri orientatsiooniline ja topograafiline olemus. Seetõttu on grupianasüüsil probleemiks uuritavate kaartide ebatõene joondumine, kus ruumiliselt standardruumiga normeeritud individuaalsed valgeaine struktuurid ei kohandu (ei ole kohakuti) teiste uuritavate kaartide struktuuriga. Kaartide normaliseerimiseks on pakutud erinevaid meetodeid. Ühel juhul tehakse b väärtusega 0 pildi jääk joondus kõrge resolutsiooniga T1 anatoomilise pildi järgi ja seejärel teostatakse afiinne teisendus mõnda tuntud atlase templaadile. Teisel juhul teisendatakse b väärtusega 0 pilt otse atlase templaadile [46]. VBA üldiseks puuduseks on suur tundlikkus andmehõive täpsusele, tensori komponentide arvutamise ja andmeanalüüsi mudelite valikule (nt silumine).

Traktide põhine ruumiline statistika

Traktide põhine ruumiline statistika (TBSS) on hüpoteesivaba meetod, mis võimaldab teostada valgeaine traktide baasil vokslipõhist automatiseeritud grupianalüüsi kogu ajupiirkonna

ulatuses. TBSS meetodi pakkus Smith [42] spetsiaalselt valgeaine traktide grupianalüüsiks. Individuaalsete valgeaine parameeterkaartide võrreldavaks muutmiseks kasutatakse gruppideülest üldistatud templaati - FA-skeletti (*FA skeleton*). TBSS statistiliseks grupianalüüsiks vajalik andmete eeltöötluse põhimõte on järgmine.

- Tuleb ette anda algse joondamise parameetrite aluskaart (*target*). Aluskaardi valimiseks on mitu moodust. See võib olla sisuliselt suvaline individuaalne parameeterkaart uuritava grupist; võib analüütiliselt valida grupi kõige “esinduslikuma” parameeterkaardi; võib kasutada mõnda tuntud FA atlast (FMRIB58_FA). Aluskaart tuleks valida uuritavale grupile isloomulik, näiteks väikelaste uuringul ei ole mõttekas kasutada FMRIB58_FA atlast, vaid aluskaart tuleks valida grupi kaartide hulgast .
- Kõik individuaalsed FA parameeterkaardid joondatakse mittelineaarselt aluskaardi järgi. Kui aluseks on atlas, siis tulemuseks saadakse individuaalsed FA parameeterkaardid atlase koordinaatsüsteemis (näiteks MNI152).
- Luuakse joondatud FA parameeterkaartide keskmine (*mean*) FA-parameeterkaart FA-skelett.
- FA-skelettkaardi loomisel võetakse arvesse ainult teatud lävest kõrgemad väärtused trakti suunaga risti olevas suunas ja surutakse maha kõik teatud läviväärtusest madalamad FA väärtused, et välistada madala FA väärtusega piirkonnad ja suured grupiülesed varieeruvused.
- Iga individuaalne joondatud FA parameeterkaart projitseeritakse FA-skelettkaardi baasile nii, et skeleti baasil olev voksel saab maksimaalse idividuaalse trakti FA väärtuse FA-skelet trakti suunaga risti olevas suunas.

Tulemuseks on normaliseeritud individuaalpildid statistiliseks grupianalüüsiks FA skeleti ruumis. Mõningad TBSS meetodi eelised ja puudused on järgmised.

- Vähendatakse VBA meetodi ruumilise normaliseerimisega tekkinud valgeaine traktide joondumise probleemi, sest TBSS normaliseerib traktide alusel. [42] .
- Skeleti moodustamise meetodi korral ei ole tarvis kasutada andmete silumist, suurendades seega statistilist võimsust (vähendades uuritavate pikslite arvu).
- Puuduseks on tulemuste moonutused uuritavate oluliste anatoomiliste erisuste korral või valgeaine kasvajate korral.
- Skeleti tagasiprojektsioon normaalruumi ei ole tõene, kuna skeleti moodustamise meetod kasutab lokaalse maksimumi meetodit, mis ei pruugi kõikide uuritave anatoomiaga ühtida.

1.10 Statistilised meetodid

Üldine lineaarne mudel

Peale piltide kohandamist ja normaliseerimist teostatakse andmete vokslipõhine statistiline analüüs. Neuroloogilises pildianalüüsis kasutatakse vokslite uurimiseks lineaarset regressioonanalüüsi[7], kus iga vokslit kohta saadakse vektor, mille elementide arv on uuritavate arv. Maatrikskujul on mudeli kujul

$$\mathbf{y} = \mathbf{X}\beta + \mathbf{e}$$

kus $\mathbf{y}_{N \times 1}$ on sõltuvate muutujate vektor, $\mathbf{X}_{N \times p}$ on konstantidega disainimaatriks, $\beta_{p \times 1}$ on parameetrite maatriks ja $\mathbf{e}_{N \times 1}$ on normaaljaotusega sõltumatud juhuslikud suurused ning N on uuritavate arv. Parameetrite standardvead on maatriksi $\sigma^2(\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1}$ diagonaalelemendid. Uuritavatest koostatud gruppide korral on ühe statistiku dispersioonanalüüsi lihtsamaks mudeliks (ANOVA)

$$P(G | x_i)_{k,j} = \mu_i + \alpha_{i,k} + e_{i,k,j}$$

kus $P(G|x_i)_{k,j}$ on i -nda vokslit osakaal j -nda uuritaval k -ndas grupis, μ_i on kõikide uuritavate i -nda vokslit keskvärtus ($i = 1 \dots N$), $\mu_i + \alpha_{i,k}$ on k -nda grupi i -nda vokslit keskmine ja $e_{i,j,k} \sim N(0, \sigma^2)$ on k -ndas grupis j -nda uuritava i -nda vokslit jääkliige. Parameetrite $\{\mu, \alpha\}$ hindamiseks konstrueeritakse disainimaatriks $\mathbf{X}_{N \times k}$, milles näiteks kahe grupi korral ($k = 2$) tähistatakse maatriksi esimese veeru liikmed 1-ga ja teine veerg koosneb koodidest (kontrastsustest) 1 ja -1, mis tähistavad vastavalt esimese ja teise grupi uuritavaid. Parameetrite vähimruutude hinnang saadakse avaldisest $\hat{\beta} = (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T \mathbf{y}$ [17, 7]. Teststatistikuks on [7]

$$T = \frac{\bar{\mu}_1 - \bar{\mu}_2}{s \sqrt{\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2}}}, \text{ kus } s^2 = \frac{1}{N_1 + N_2 - 2} \left\{ \sum_{j=1}^{N_1} (y_{1,j} - \mu_1)^2 + \sum_{j=1}^{N_2} (y_{2,j} - \mu_2)^2 \right\}.$$

Mitmese võrdluse probleem

Kui iga vokslit käsitletakse sõltumatuna, saadakse ühe ajuuuringu kohta umbes 100 000 statistilist testi, mis moodustab selle uuringu teststatistikute kaardi ehk statistilise parameeterkaardi (teststatistikuks võib olla näiteks T -statistik, kirjanduses tähistatakse ka Z -ga). Kasutades igas vokslis tavapäraselt olulisuse nivoo väärtust $\alpha = 0,05$, saadaks uuringu kohta puhtalt juhusel läbi 5000 valepositiivset teststatistiku väärtust, mis ületavad olulisuse nivooga antud väärtuse, olenemata statistiku suurusel. Probleem on selles, et nullhüpoteesi tagasi lükkamiseks peaks piirkonnas olema oluliselt suurem arv vokslid, mille teststatistiku väärtus on üle olulisuse nivoo, sest mudel arvestab kogu aju mahus olevate vokslite arvuga ega arvesta iga vokslit statistiku suurusel, asukohta ja korrelatsiooni teiste vokslitega. Probleemi lahendamiseks kasutatakse FWE (*Family Wise Error*) kontseptsiooni, mille eesmärgiks on näidata, et mitte kõik valepositiivsed ei ole tekkinud juhusel läbi ja uurida teatava läve z (*threshold*) ületanud vokslite kogumite (*family*) statistikuid, mille korral võib öelda, et nende hulgas ainult mõnedes vokslites on olulisuse nivoo ületanud statistikute väärtused saadud juhuslikult [6].

Sobiva FWE väärtuse leidmiseks on võimalik rakendada erinevaid meetodeid, näiteks Bonferroni korrektsiooni meetodit[6]; RFT (*Random Field Theory*) alusel baseeruvat vokslipõhise teststatistiku maksimumläve meetodit ja klastripõhise läve meetodit[56]; TFCE (*Threshold-free cluster enhancement*) meetodit [45]; FDR (*False Discovery Rate*) meetodit. Meetodi valik sõltub uuringu eesmärgist ja modaliteedist. Loetletud meetodeid kasutatakse erinevate suuremahulise andmehulgaga statistiliste parameetrerkaartide analüüsiks.

Bonferroni korrektsioon baseerub eeldusel, et vokslid on sõltumatud. FWE tõenäosus, et ühe või mitme teststatistiku väärtus on üle olulisuse nivoo, on arvutatav valemist

$$P^{FWE} = 1 - (1 - \alpha)^n \quad (1.29)$$

kus n on sõltumatute vokslite arv. Kuna n on väga suur, siis tuleb iga vokslite olulisuse nivooks $\alpha = P^{FWE}/n$. Kui vokslite vahel on korrelatsioon, siis Bonferroni testi peetakse liialt konservatiivseks, sest sõltumatuid vokseleid on vähem kui mõõdetud tulemusi. Silumisega suureneks ruumiline vokslite kovariatsioon ja väheneks sõltumatute vokslite arv, kuid ei teata nende arvu ja Bonferroni testi kasutamine on piiratud[6].

Gaussi juhuliku välja (GRF) teooriat kasutatakse silumisega seotud ülesanneta lahendamiseks, millele tuginevad vokslipõhine teststatistiku maksimumläve meetodid (*peak-level inference*; *voxel-wise test*; *voxel-based test*) ja klastripõhise läve meetodid (*cluster-level inferences*; *cluster-based inference*). Silumisega suurendatakse kunstlikult sõltumatute vokslite arvu. Eesmärgiks on leida silutud statistilisele parameeterkaardile kõrgeim läviväärtus, mis annaks soovitud FWE väärtuse. Silumise astet näitab silumisfiltri laius FWHM[6].

GRF vokslite test (*Voxel-wise test*) baseerub maksimaalse teststatistiku teoreetilisele joatusele $f(R)$, mis sõltub FWHM väärtusest ja vokslite arvust [17]. Kuna maksimaalse teststatistiku analüütiline jaotus ei ole teada, aga huvi pakub vaid Z jaotuse suuremate väärtuste poolne saba, siis selle saba aproksimeerimiseks kasutatakse Euleri karakteristikuga funktsiooni nii, et saadakse saba joatus $EC(R) \Rightarrow u(R)$. $u(R)$ alusel määratakse rahuldava FWE olulisuse nivoo jaoks sobiv teststatistiku läviväärtus z [56]. Meetodi puuduseks on sõltuvus etteantavatest FWHM väärtusest [45].

GRF klastrite test (*Cluster-based test*) baseerub teatud etteantud läve z ületavate teststatistikute klatri (vokslite hulga) teoreetilisel jaotusel. GRF teooria abiga saadakse selle jaotuse suuremate väärtuste poolse saba aproksimatsioon $u(R)$, mille alusel määratakse eelnevalt etteantud z väärtusele vastav FWE olulisuse nivoo väärtus. Meetod sõltub etteantud z läviväärtusest, samuti FWHM väärtusest ja vokslite arvust. Klastrite testil on lokaalne tundlikkuse võimsus suurem kui vokslite testil [56]. Puuduseks on sõltuvus etteantavatest FWHM ja maksimaalse teststatistiku z väärtustest [45].

Lähevaba klastrite laienduse (TFCE) meetodi pakkusid Smiths ja Nichols [45] klastrite testi täiendamiseks, et lahendada silumise, statistiku läviväärtuse määramise ja ka tulemuste interpreteerimise probleemi. Viimane seisneb selles, et läheväärtusel põhinevates suurtes klastrites ei käsitleta klastrisiseseid teststatistiku võimalikke olulisi varieeruvusi. TFCE meetod kasutab silumata statistilise parameeterkaarti ja töötleb vokslite väärtused lokaalse klatri sarnaseks ilma läheväärtust määramata. Iga vokslit TFCE väärtus saadakse lähipiirkonna lokaalses klatri olevate vokslite väärtusega kaalumisel ühtlustades nii vokslite väärtused ühes klatri valemiga

$$TFCE(p) = \int_{h=h_0}^{h_p} e(h)^E h^H dh,$$

kus p tähistab vokslit asukohta, h on klatri minimaalne kõrgus (ehk intensiivsus, mis määratakse tavaliselt 0), e on klatri laius kõrgusel h ning $E = 0,5$ ja $H = 2$ on empiirilisel määratud soovitatavate väärtustega parameetrid [45].

TFCE meetodil leitud klastrites teostatakse vokslitepõhine test, kus teststatistiku maksimumväärtuse joatuse leidmiseks kasutatakse permutatsioonimeetodit. Kui teoreetiline permutatsioonide arv praktilises uuringus on liialt suur, siis kasutatakse jaotuse leidmiseks *Monte Carlo* meetodit.

2 Metoodika

2.1 Aparatuur ja uuritavate valim

Uuringuteks kasutati Tartu Ülikooli Kliinikumi radiooloogiakliiniku magnettomograafi *Philips Achieva 3.0 T*, mille tarkvara versioon uuringu ajal oli 3.2.3\3.2.3.1. Uuringud viis läbi Kliinikumi radiloloogiatehnik.

Magnettomograafi uuringud teostati 8 meessoost (grupp A) ja 5 naissoost (grupp B) uuritavale vanuses 21 kuni 40 aastat. Gruppide vahel olulist vanuselist erinevust ei ole (vt tabel 2.1). Uuritavate käest võeti enne uuringut kirjalikult informeeritud teadlik nõusolek uuringus osalemiseks. Uuring kooskõlastati eelnevalt Tartu Ülikooli inimuuringu eetika komiteega.

Tabel 2.1: Uuritavate vanus.

Grupp A	Grupp B	<i>t</i> -test
$n = 8; 27, 25 \pm 8, 07$	$n = 5; 27, 80 \pm 6, 94$	$p = 0, 9023$

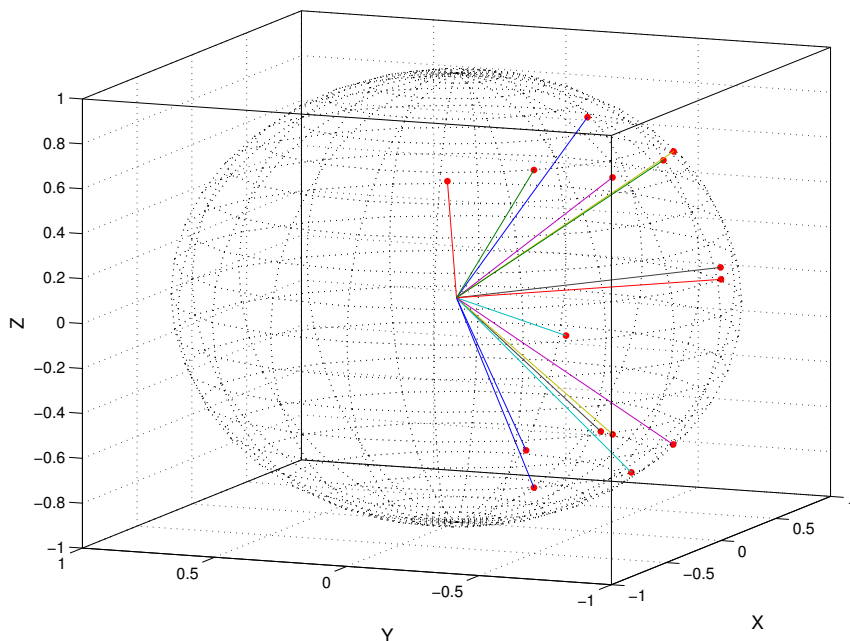
2.2 Uuringu seaded

Uuritavatele teostati difusioonkaalutud piltide skaneering (TR 11450 *ms*; TE 120 *ms*; kihi paksus 2 *mm*; kihtide arv 70; FOV 256 × 256 × 140 *mm*; kihi andmemaatriks 128 × 127; vokslite suurus 2 × 2 × 2 *mm*; EPI *single-shot* andmehõive; EPI faktor 127 (spinnkaja korduste arv); gradientide resolutsioon *medium*; *Pulsed Gradient Spin Echo* (PGSE) sekvents; NSA = 1), *b* väärtustega 0, 1000 ja 2500 *s/mm*² (edaspidi on *b* väärtused kajastatud alati *s/mm*² mõõtühikutes) ja skaneerimise kestus 13,5 minutit.

Lisaks difusioonkaalutud kujutistele skaneeriti anatoomilise kontrastsustega FLAIR kujutis (TR/TI = 9000 *ms*/2500 *ms*; TE 125 *ms*; kihtide arv 35; andmemaatriks 316 × 18; konstrueeritud voksel 0.45 × 0.45 × 4.00 *mm*; skaneerimisajaga 4 minutit) ja *T1* kaalutud kujutis (TR/TE = 12/3.2 *ms*; andmemaatriks 256 × 256; konstrueeritud voksel 1.00 × 1.00 × 1.00 *mm*; skaneerimise kestus 9 minutit).

Kaalugradientide suunad

Difusioonkaalutud piltide skaneerimisel kasutatud 15 kaalugradiendi suunad on piltlikult esitatud joonisel 2.1



Joonis 2.1: Värvilised jooned kujutavad seadme poolt rakendatud 15 difusiooni kaalugradiendi suunda.

2.3 Pildifailide eeltöötlus

Nähtavate artefaktide tuvastamiseks teostas difusioonkaalutud piltide visuaalse kontrolli Kliinikumi meditsiinifüüsik. Patoloogiliste leidude välistamiseks teostas Kliinikumi radioloog FLAIR ja T1 piltide kontrolli. Seejärel salvestati anonümiseeritud DICOM failiformaadis pildid uurimistöös kasutamiseks välistele andmekandjatele ja edastati käesoleva töö autorile, kes teostas järgneva pilditöötluse ja andmeanalüüsi.

Tarkvara DicomSort¹ ja Osirix² abil korrastati difusioonkaalutud pildid ja kontrolliti difusiooni kaalugradientide arvu õigsust, et iga skaneeritud anatoomilise kihi kohta oleks 1 kujutis b väärtusega 0, 15 kujutist b väärtusega 1000 ja 15 kujutist b väärtusega 2500. Kuna iga gradiendi väärtusele vastab üks fail siis ühe uuritava 70 anatoomilise kihiga ajupiirkonna dMRT uuringus on kokku 2170 DICOM faili. Seadme tööjaama poolt listatud käesolvas uuringus mittevajalikud pildid ja poolikud seeriad eemaldati käsitsi.

Iga uuringu korrastatud DICOM-failid teisendati üheks 4D Nifti (*Neuroimaging Informatics Technology Initiative*) formaadiga pildifailiks kasutades tarkvara dcm2nifti³. Gradiendisuundade maatriks tuvastati tarkvaraga 3D Slicer⁴.

¹<http://www.dicomsort.com>

²*Pixmeo SARL*, <http://www.osirix-viewer.com>

³<http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro>

⁴<http://slicer.org>

Difusiooni kaalugradientide kiirest muutumisest tulenevate eneseinduktsioonivoolude põhjustatud häiriva magnetvälja mõju korrigeerimine ja uuritava liigutuste korrigeerimine teostati tarkvarapaketi FSL (*Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain - FMRIB Software Library FSL*⁵) alamprogrammi EDDY abil, mis kohandab iga gradiendisuunaga kaalutud pildi kaalumata $b = 0$ pildi järgi mittelineaarsete pilditeisendusega.

2.4 Difusioonparameeterkaartide arvutamine

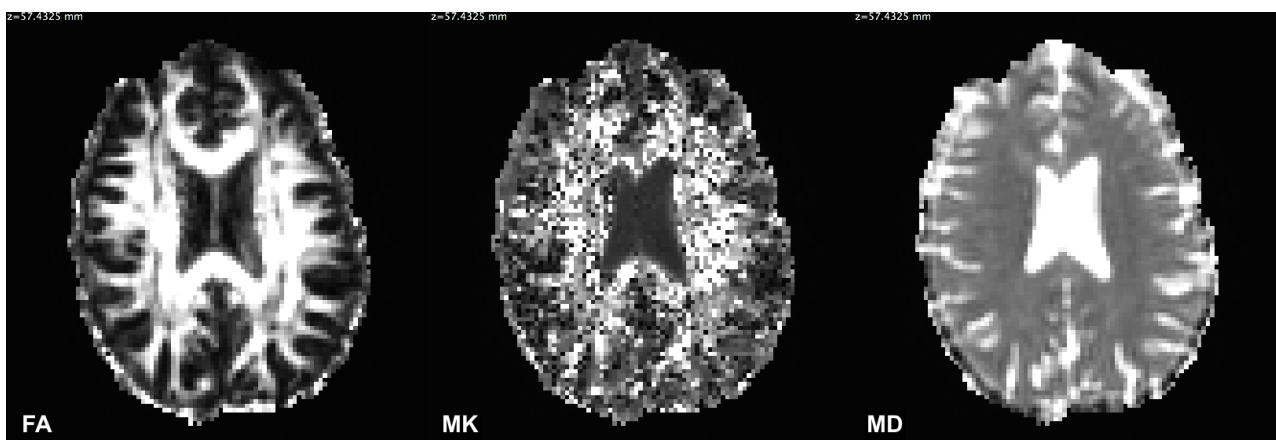
Igas vokslis arvutati difusioonitensori ja kurtoositensori omaväärtused ja omavektorid ning nende alusel difusiooniparameetrid kasutades patenteeritud vabavara DKE (*Diffusional Kurtosis Estimator*⁶) [51], mille kasutamiseks on vaja tarkvara MATLAB MCR ([36]) kompilaatorit. DKE tarkvara valikul lähtuti difusioonparameeterkaartide arvutamise võimalustest, andmefailide ühilduvusest, tensori komponentide arvutusmeetoditest ja arvuti operatsioonisüsteemi ühilduvusest.

Tensorite komponentide arvutusmeetodiks valiti kitsendustega lineaarne vähimruutude meetod (CLLS), mille sisuks on optimeeritud iteratiivne arvutusalgortim [51]. CLLS meetodis kasutatavad kitsendavad tingimused

$$D(\mathbf{n}) \geq 0 \quad \text{ja} \quad K_{max}(\mathbf{n}) = \frac{C}{b_{max}D(\mathbf{n})},$$

kus $0 \leq C \leq 3$ rakendatakse selleks, et välistada füüsikalist ja füsioloogilist sisutud tensori negatiivsed omaväärtused. Siin $\mathbf{n} \in N$ ja N on uuringus kasutatavate gradiendisuundade maatriks, $D(\mathbf{n})$ on hinnatav difusioonikonstant, $K_{max}(\mathbf{n})$ on maksimaalne hinnatav kurtoos ühikvektori \mathbf{n} suunas ja b_{max} on maksimaalne b väärtus [51].

Difusioonparameeterkaartide arvutamisel kasutatud tarkvara DKE sisendparameetrite väärtused on toodud lisas 7. Arvutati iga uuritava kahe b väärtusega (0, 1000) FA, MD ja kolme b väärtusega (0, 1000, 2500) MK difusioonparameeterkaardid (joonis 2.2).



Joonis 2.2: Ühe uuritava difusiooniparameetrite FA, MK ja MD kaardid uuringu seadme koordinaadisüsteemis $z = 57,43$, piksli suurus $2 \times 2mm$.

⁵<http://www.fmrib.ox.ac.uk>

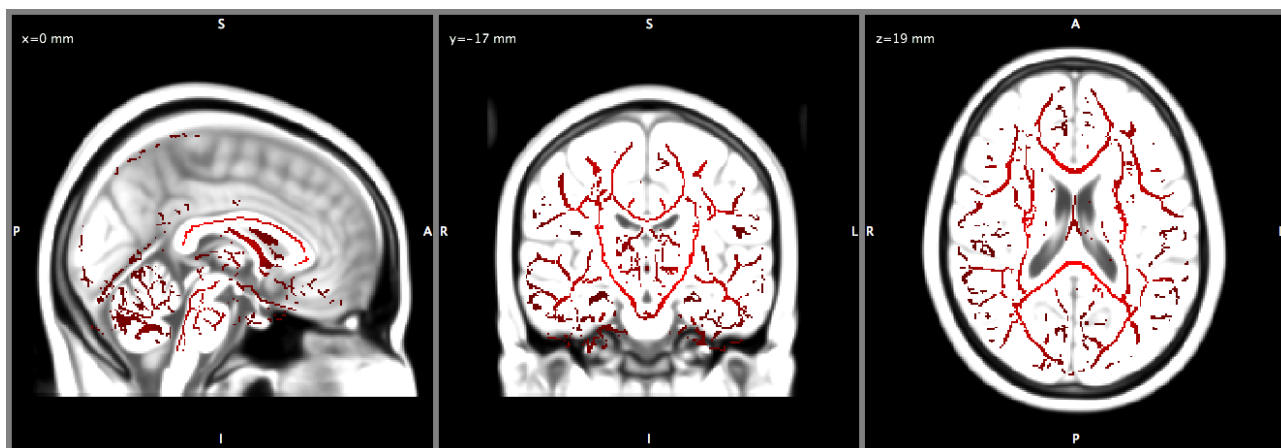
⁶<http://academicdepartments.musc.edu/cbi/dki/dke.html>

2.5 Difusiooniparameeterkaartide normaliseerimine

Statistilise grupianalüüsi jaoks on tarvis uuritavate difusiooniparameeterkaardid omavahel võrreldavaks joondada, selleks on vaja pildid üksteisega anatoomiliselt kohandada. Maskimiseks mõne tuntud atlase alusel on need järgmiseks vaja vastava atlase templaadi järgi normaliseerida. Atlase valik sõltub uuringu eesmärgist.

Vokslipõhise statistilise analüüsi eeltöötlus

Vokslipõhise analüüsi meetodina kasutati traktide põhise ruumilise statistika meetodit TBSS (*Tract-Based Spatial Statistics*, [43]), mis on teostatav tarkvarapaketi FSL alamprogrammi TBSS abil[44]. Kõigepealt eraldati difusiooniparameeterkaartidel ajupiirkond koljust FSL alamprogrammi BET abil [41]. Seejärel joondati kõikide uuritavate individuaalsed FA andmed ühtsesse ruumi *FMRIB58_FA* atlase (*MNI152 - McConnell Brain Imaging Centre; ICBM Average Brain* standardiseeritud valgeaine traktide atlas⁷) järgi kasutades mittelineaarsete teisenduste alamprogrammi FNIRT, mis annab esimeses lähenduses tulemuseks valgeaine traktide anatoomilise kohandamise [38]. Järgmisena koostati valimi keskmine FA kaart, mille alusel omakorda koostati peenemate traktidega FA-skelett, mis esindab kõikide uuritavate valgeaine traktide keskjooni (valimi keskmine FA-skeleti kaart on esitatud joonisel 2.3). Seejärel projitseeriti iga uuritava FA andmed valimit esindavale FA-skeletile ja normaliseeriti MNI152_T1_1mm atlase järgi. Individuaalsetest anatoomilistest varieeruvustest tingitud ebakvaliteetsed joondamise tulemused maskiti alumise FA läviväärtusega 0,2. Tulemuseks on statistiliseks analüüsiks ettevalmistatud üksteisega anatoomiliselt võrreldavad individuaalsed valgeaine traktide FA kaardid salvestatuna ühte 4D Nifti faili. Teiste difusiooniparameetrite uurimiseks joondati ka MD ja MK parameeterkaardid eelnevalt koostatud uuringu keskmise FA-skelettkaardile järgi.

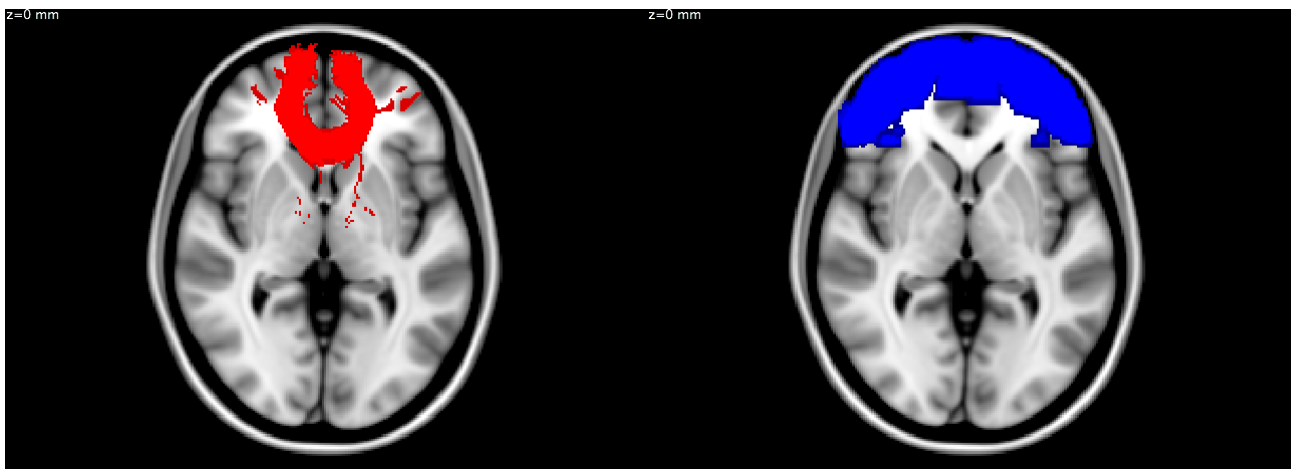


Joonis 2.3: Uuringu keskmise FA-skelettkaardi koronaar-, sagitaal- ja aksiaallõige MNI152 koordinaatidega (0,-17,19) on markeeritud punase värviga, taustal hallskaalal MNI152_T1 atlase templaad. FA-skeleti väärtused on lävestatud vahemikus 0,2 kuni 0,8.

⁷http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FMRIB58_FA

Huviipiirkonna statistiline eeltöötlus

Et huvipiirkonnad oleks erinevatel isikutel võrreldavad, teostati iga uuritava difusioonparameeterkaartide (FA, MK ja MD) joondamine selle uuritava anatoomilise T1 MRT pildi järgi. Seejärel normaliseeriti parameeterkaardid MNI152_T1_1mm atlase templaadiga. Difusiooni-parameetrite uurimiseks valiti kaks huvipiirkonda: *Forceps minor* (FM) ja *Frontal Pole* (FP) (joonis 2.4). Huvipiirkonna FM lokaliseerimiseks ja maskimiseks kasutati JHU tõenäosuslikku valgeaine traktide atlast (Dr. Susumu Mori, *Laboratory of Brain Anatomical MRI, Johns Hopkins University*, 28 inimese kvantitatiivne valgeaine traktograafia atlas). Huvipiirkonna FP lokaliseerimiseks ja maskimiseks kasutati *Harvard-Oxford Cortical Structural Atlas*'t MNI152 koordinaatsüsteemis. Kasutades tarkvarapaketi FSL alamprogrammi fslstats maskisime FA, MK ja MD parameetrite kaardid huvipiirkonnaga edasiseks statistiliseks andmetötluseks.



Joonis 2.4: Huvipiirkondade maskid. Punasega tähistatud *Forceps minor* (FM) ja sinisega *Frontal Pole* (FP) maskid MNI152_T1 templaadi taustal koordinaadiga $z = 0$.

2.6 Mudeli uurimise ja statistilise analüüsi meetodid

2.6.1 Difusioonikonstandi uurimine

Uuriti difusioonikonstandi sõltuvust b väärtusest ja DKK mudeli sobivust katseandmetega. Selleks valiti ühe uuritava sama difusiooni kaalugradiendi suunaga kolme b väärtusega pildid. Kuues käsitsi valiti huvipiirkonnas hinnati signaali tugevust ja signaali müra suhet.

Mõõtepunktide signaali müra suhe arvutati valemist 1.4, kus mürana käsitleti sama b väärtusega piltide huvipiirkonna keskvaartuste standardhälvet. Kuna $b = 0$ pildi müra hindamiseks puuduvad head võimalused, sest pildi õhupiirkonnast taustamüra määramine ei ole seadme spetsiifikast tulenevalt adekvaatne ning kordusmõõtmisi ei ole teostatud, lähtuti konservatiivsest hinnagust määrares mõõtepunkti $b = 0$ signaali müra suhteks mõõtepunkti $b = 1000$ signaali müra suhe.

Saadud tulemused lähendati nii 1. kui 2. järku polünoomiga. Lisaks lähendati ainult kahe b

väärtusega ($b = 0$ ja $b = 1000$) mõõtetulemused 1. järku polünoomiga

$$p(x) = p_1x^n + p_2x^{n-1} + \dots + p_nx + p_{n+1}, \quad (2.1)$$

kus n on polünoomi järk ja p_n on polünoomi kordajad, mis leiti vähimruutude meetodil. Difusioontensorkuvamise mudeli korral $n = 1$ vastavalt valemile (1.15) ja difusioonkurtooskuvamise mudeli korral $n = 2$ vastavalt võrrandile (1.28).

2.6.2 Gruppide võrdlemine. Traktide põhise ruumilise statistika meetod

Traktide põhine ruumiline statistika (TBSS) teostatakse normaliseeritud traktides voksli põhiselt. Et uurida gruppide vahel FA, MD ja MK vokslite erinevusi valgeaine traktides üle kogu ajupiirkonna, arvutati tarkvarapaketi FSL alamprogrammi RANDOMISE kasutades statistiliste parameetrite kaardid TFCE meetodil. Gruppide erinevuste hindamiseks arvutati vastavate difusioonparameeterkaartide t-testi teststatistiku T statistilised parameeterkaardid ning mitmese võrdluse korrigeerimata ja korrigeeritud (FWE) olulise tõenäosuse p kaardid kahel juhul: kui sisuka hüpoteesi korral peetakse 1) grupi A keskväärtust suuremaks grupi B keskväärtusest ja 2) grupi A keskväärtust väiksemaks grupi B keskväärtusest. TFCE on mitteparameetriline statistiline meetod, mille korral hinnatakse vokslite teststatistikute maksimumväärtuste jaotust permutatsioonitestiga [55][37]. RANDOMISE arvutab statistilised parameeterkaardid $1 - p$ vääringus (see tähendab, et näiteks olulisuse nivool $p < 0.05$ vokslite kuvamiseks on vaja $1 - p$ kaardi vokslite väärtused lävestada $\min = 0,95$ ja $\max = 1$).

2.6.3 Vanuse korrelatsioonianalüüsi meetod

Teise uuringu moodustas korrelatsioonianalüüs FA, MK ja MD parameetrite korreleeruvuse hindamiseks uuritavate vanusega eelnevalt määratud kahes anatoomilise huvipiirkonna *Forceps minor* (FM) ja *Frontal Pole* (FP) keskväärtustega. Selleks arvutati Pearsoni ja Spearmani korrelatsioonikordajad usaldusnivool $\alpha = 0,05$. Vastav statistiline analüüs teostati tarkvaraga MATLAB.

2.6.4 Huvipiirkondade võrdlemise meetod

Kolmanda uuringuna moodustas statistiline analüüs huvipiirkondade FM ja FP difusiooniparameetrite FA, MK ja MD eristatavuse hindamiseks mõlema grupi korral eraldi.

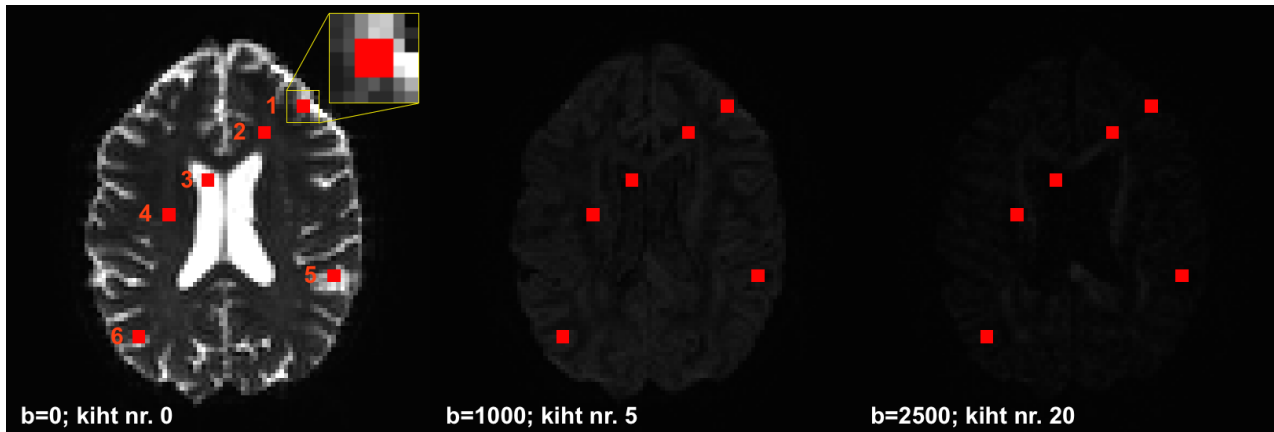
2.6.5 Gruppide võrdlemine. Huvipiirkondade analüüs

Neljanda uuringuna teostati statistiline analüüs gruppide eristatavuse (soolise eristatavuse) hindamiseks mõlemas huvipiirkonnas FM ja FP eraldi.

3 Tulemused ja analüüs

3.1 Näiva difusioonikonstandi uurimine

Valiti ühe anatoomilise kihi kolme b väärtuse kuid ühe gradiendisuunaga $(0, 89274; -0, 699602; -0, 653358)$ pildid nr. 0, nr. 5 ja nr. 20 (joonis 3.1). Piltide pikslite histogrammid on esitatud lisas 7. Pildid kohandati üksteisega kasutades programmi FSL EDDY.



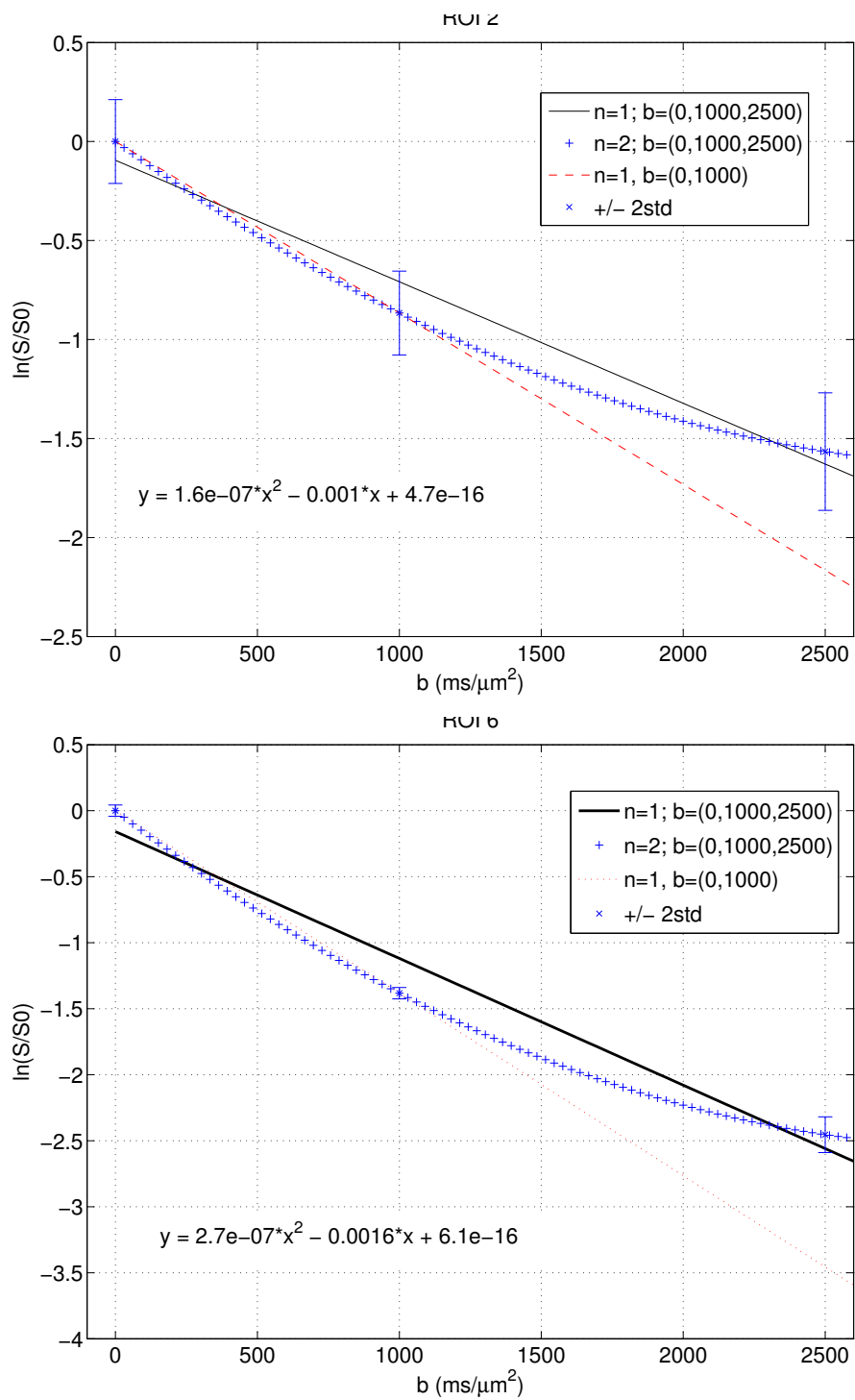
Joonis 3.1: DWI-pildid b väärtusega 0, b väärtusega 1000 ja b väärtusega 2500. Koordinaatsüsteem MNI152. Piltide histogrammid on esitatud lisas 7.

Difusioonkaalutud signaalide tugevusi ja signaali müra suhet uuriti kuues 3×3 pikslit suuruses huvipiirkonnas. Mõõtemääramatuse aluseks hinnatud signaali müra suhe kahe huvipiirkonna (ROI 2 ja ROI 6) jaoks on esitatud tabelis 3.1

Tabel 3.1: Mõõtepunktide SNR hinnangud

ROI	b	SNR	ROI	b	SNR
6	0	29	2	0	7
	1000	29		1000	7
	2500	7		2500	4

Saadud mõõtetulemused lähendati valemite (1.15) ja (1.28) alusel 1. ja 2. järku polünoomiga kolmel juhul. Huvipiirkonna ROI 2 ja ROI 6 polünoomide graafikud on esitatud joonisel ???. Kõikide huvipiirkondade graafikud on esitatud lisas 7.



Joonis 3.2: Difusioonkaalutud piltide signaalitugevuse analüüsist tuletatud mõõtetulemused koos kahekordse standardhällbega. Signaalid mõõdetud DWI pildil nr 0 ($b=0$), nr 5 ($b=1000$) ja nr 20 ($b=2500$).

Tabel 3.2: Difusioonkaalutud signaalide lähendamine sõltuvalt b väärtusest 1. ja 2. järku polünoomiga regressiooni meetodil.

ROI	$b(s/mm^2)$	Järk n	Dispersioon	p_1	p_2	p_3
			$\frac{\sum(y_i - \hat{y}_i)^2}{3}$			
2	0, 1000, 2500	2	$6,5 - 10^{-15}$	$1,6 \cdot 10^{-7}$	-0,001	$4,7 \cdot 10^{-16}$
	0, 1000, 2500	1				
	0, 1000	1				
6	0, 1000, 2500	2	$8,0 - 10^{-15}$	$2,7 \cdot 10^{-7}$	-0,0016	$4,6 \cdot 10^{-16}$
	0, 1000, 2500	1				
	0, 1000	1				

ROI 2 korral ei luba mõõtemääramatus eeldada mittelineaarse kurtoosimudeli paikapidavust, kuid piisava täpsuse korral oleks see põhjendatud (ROI 6). Samuti tuleb arvestada signaali müra suhte hindamise meetodikale, sest ka käesoleval juhul kasutatud meetodika ei pruugi anda tõepärasest tulemust. Kurtoosimudel on tundlik signaali müra suhte suurusele, mida on suhteliselt raske hinnata meie ühekordse mõõtmisega piltidel.

Kirjanduses on erinevad autorid kasutanud erinevaid meetodeid signaali müra suhte hindamiseks kliinilise seadme difusioonkaalutud piltidelt sõltuvalt uuringu seadistustest. Harva kasutatakse ühe huvipiirkonnaga ühe difusioonkaalutud pildi alusel signaali müra suhte hindamist. Üldiselt b väärtusega 0 pildi korral teostatakse vähemalt kaks anatoomilise kihi skaneerimist. Kliiniliste seadmete korral on ka pildi õhupiirkonnast müra hindamine komplitseeritud seoses seadmete taustamüra mahasurumise seadistusele [32].

Ka kirjanduse alusel varieeruvad signaali müra suhte väärtused difusioonkaalutud piltidel regionaalselt suures ulatuses, sõltudes muu hulgas kaalugradiendi suunast just valgeaine traktide piirkonnas. On leitud, et süstemaatilise vea vaba FA arvutamiseks suure FA väärtusega anatoomilistes piirkondades ($FA > 0,78$) peaks signaali müra suhe olema vähemalt 20 [32] ja madala FA väärtusega piirkondades vähemalt 40. Kriitiliselt madala SNRi korral toimub difusioonitensori omaväärtuste alahindamine [32, 39].

3.2 Traktide põhine ruumiline statistika

Traktide põhise ruumilise statistika (TBSS) meetodil leitud difusioonparameeterkaarte kasutati gruppide vahelise (sugude vahelise) erinevuse hindamiseks. Statistiline analüüs teostati tarkvarapaketi FSL alamprogrammiga RANDOMISE kasutades TCFE meetodit T -statistiku maksimumväärtuse jaotuse hindamiseks, mille leidmiseks kasutati permutatsioonitesti 1287 permutatsiooniga. Mitmese võrdluse korrigeeritud (FWE) statistilise analüüsi tulemusena selgus, et usaldusnivool $\alpha = 0,05$ ei leidunud difusiooniparameetrite FA, MK ja MD puhul gruppide vahel olulise erinevusega valgeaine traktide vokslid terves ajupiirkonnas. Küll aga tuli esile mitmese võrdluse korrigeerimata p kaartidel esile gruppide vahel oluliste erinevustega FA, MK ja MD valgeaine traktide vokslid. MD ja MK puhul on esile tulnud $A < B$ oluliselt erinevad vokslid ja FA korral $A > B$ oluliselt erinevad vokslid. Tabelis 3.2 on esitatud FA, MK ja MD kaartide T -statistiku olulisuse tõenäosuse p maksimaalsed väärtused üle kogu ajupiirkonna. Lisas 7 on

esitatud sellega seostud FA, MK ja MD TFCE meetodiga leitud T -statistiku pildid mitmese võrdluse korrigeerimata ja korrigeeritud (FWE) juhul.

Tabel 3.3: FA, MD ja MK T -statistiku olulisuse tõenäosuse vokslite maksimaalsed väärtused ja vokslite arv, mille korral $p > 0,05$.

		FA		MK		MD	
		$p_{max,A>B}$	$p_{max,A<B}$	$p_{max,A>B}$	$p_{max,A<B}$	$p_{max,A>B}$	$p_{max,A<B}$
TFCE FWE	p_{max}	0,2082	0,9806	0,4600	0,5299	0,7529	0,4779
	$N_{p<0,05}$	0	0	0	0	0	0
TFCE	p_{max}	0,0008*	0,0093*	0,0016*	0,0008*	0,0023*	0,0023*
	$N_{p<0,05}$	9715	8	1246	5016	-	1781

FA, MD ja MK T -statistiku olulisuse tõenäosuse vokslite maksimaalsed väärtused eeldades, et grupp $A > B$ keskvaertusest ja eeldades, et grupp $A < B$ keskvaertusest vastavalt mitmese võrdluse korrigeerimata juhul (TFCE) ja korrigeeritud juhul (TFCE FWE). $N_{p<0,05}$ on vokslite arv, mille korral $p < 0,05$.

Kuigi antud uuringust ei selgunud meeste ja naiste puhul oluliste erinevustega vokslid siis neid erinevusi on leitud teistes uuringutes. TBSS meetodiga on leitud, et FA väärtused on teatud anatoomilistes piirkondades meestel suuremad kui naistel [21](valimi suurus 857) ja [13] (valimi suurus 87). Meie tulemused oleks sellega kooskõlas ($A > B$) juhul, kui mitmese võrdluse korrigeerimist ei rakendata. Nende tulemustega mõnevõrra vastuolus on VMA (vokslipõhise analüüsi) meetodil saadud tulemused [28] (valimi suurus 135), kus leiti, et teatud piirkondades on meeste FA väärtus suurem ja teatud piirkondades väiksem kui naistel. Põhjus, miks antud uurimistöös mitmese võrdlusega korrigeeritud meetodil oluliste erinevustega vokslid ei leitud võib seisneda suhteliselt väikeses valimis.

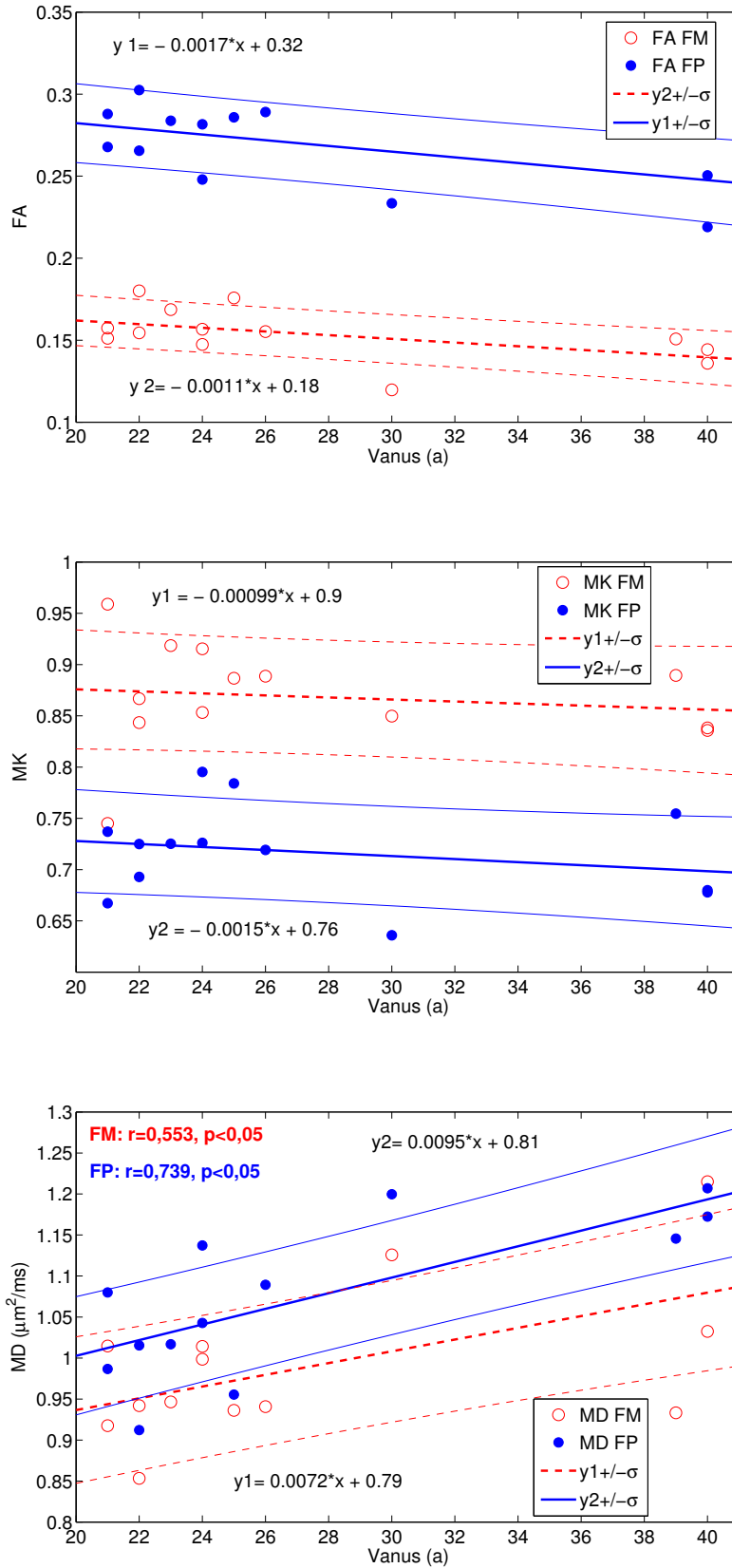
3.3 Korrelatsioon vanusega

Difusiooniparameetrite korrelatsioonitugevuse hindamine seoses vanusega huvipiirkondades FP ja FM on esitatud tabelis 3.4 ja hajumisdiagrammid on esitatud joonisel 3.3. Esile on tulnud oluline positiivne lineaarne seos MD ja vanuse vahel mõlemas nii FM ($r = 0,55$) kui ka FP huvipiirkonnas ($r = 0,74$). Kuid FA ja MK ei näita olulist vanuselist sõltuvust. TBSS meetodil on teatud anatoomilistes piirkondades näidatud FA olulist negatiivset korrelatsiooni seoses vanusega [21], mis ei ole otseselt vastuolus meie tulemustega, sest oleme kasutanud ROI meetodit ainult kahes suuremas anatoomilises piirkonnas.

Tabel 3.4: Korrelatsiooni tugevused huvipiirkondade *FP* ja *FM* difusiooniparameetrite kesk-
väärtuse ja katseisikute vanuse vahel. *- $p \leq 0,05$.

<i>FM</i>							
		FA		MK		MD	
		ρ	p	ρ	p	ρ	p
Vanus	Pearson	-0,5140	0,0724	-0,1399	0,6486	<u>0,5529</u>	0,0500*
	Spearman	-0,3923	0,1849	-0,2182	0,4738	0,4475	0,1252

<i>FP</i>							
		FA		MK		MD	
		ρ	p	ρ	p	ρ	p
Vanus	Pearson	-0,5182	0,0697	-0,2362	0,4373	<u>0,7389</u>	0,0039*
	Spearman	<u>-0,5967</u>	0,0313*	-0,1409	0,6462	<u>0,7514</u>	0,0031*



Joonis 3.3: Difusiooniparameetrite FA, MK ja MD hajumisdiagrammid ja lineaarne sõltuvus katseisikute vanusest koos standardhälbe koridoriga. Oluline lineaarne korrelatsioon on esile tulnud MD ja vanuse vahel.

3.4 Huvipiirkondade võrdlemine

Uurisime huvipiirkondade FP ja FM vahelisi difusiooniparameetrite keskväärtuste erinevusi. Valimi difusiooniparameetrite keskväärtused huvipiirkondades FP ja FM on esitatud tabelis 3.4 ja vastavad F - ja t -testi tulemused on esitatud tabelis 3.6. Esile on tulnud huvipiirkondade FP ja FM vahelised olulised erinevused FA ja MK korral, kuid mitte MD korral. On näha, et nii FA kui MK eristavad meie valitud huvipiirkondasid, kusjuures MK ja FA muutuvad teineteisele vastupidises suunas. Saadud MK ja FA väärtused jäävad varasemates uuringutes leitud tulemuste vahemikku [21]. MD oluliselt suur hajuvus ($0,99 \pm 0,095$ FM piirkonnas ja $1,07 \pm 0,10 \mu\text{m}^2/\text{ms}$) on seletatav olulise positiivse korrelatsiooniga vanuse vahel (vt joonis 3.3). MD positiivne korrelatsioon vanusega on kooskõlas [40].

Tabel 3.5: Valimi difusiooniparameetrite keskväärtused, standardhälve ja vokslite arv huvipiirkonnas FM ja FP.

	Forceps minor (FM)			Frontal Pole (FP)		
	FA	MD ($\mu\text{m}^2/\text{ms}$)	MK	FA	MD ($\mu\text{m}^2/\text{ms}$)	MK
Keskvärtus	0,269	0,988	0,879	0,154	1,073	0,721
Standardhälve	0,025	0,095	0,052	0,016	0,095	0,046
p	0,015*	0,058	0,031*	0,010*	0,057	0,028*
Vokslite arv	~ 72000			~ 23000		
ROI ruumala (cm^3)	576			184		

Tabel 3.6: Huvipiirkondade FP ja FM vahel difusiooniparameetrite erinevuste hüpoteesi kontrollimise tulemused. Tabelis on esitatud vastavad F - ja T -testi tulemused, kus * on märgitud nullhüpoteesi kummutavad olulisuse tõenäosused $p < 0,05$.

	F -test, p			t -test, p		
	FA	MK	MD	FA	MK	MD
FM-FP erinevus Grupis A	0,1059	0,2036	0,7977	$p < 0,001^*$	$p < 0,001^{**}$	0,1457
FM-FP erinevus Grupis B	0,5962	0,2215	0,8321	$p < 0,001^*$	$p < 0,001^*$	0,1693

Huvipiirkondade FP ja FM vahel difusiooniparameetrite erinevuste hüpoteesi kontrollimise tulemused. Tabelis on esitatud vastavad F - ja T -testi tulemused, kus * on märgitud nullhüpoteesi kummutavad olulisuse tõenäosused $p < 0,05$.

3.5 Gruppide võrdlemine

Gruppidevahelises võrdluses huvitas meid gruppide erinevus samas huvipiirkonnas (erinevalt TBSS vokslipõhisest analüüsist uurisime nüüd parameetrite väärtuseid atlase templaadi alusel valitud huvipiirkondades). Vastavad F - ja t -testi tulemused on esitatud tabelis 3.5. Esile ei ole tulnud olulisi gruppide ehk sugude erinevusi kummaski piirkonnas, mis on osaliselt kooskõlas meie uuringu tulemustega punktis 3.2 saadud TBSS meetodi tulemustega. Samas on huvipiirkonna analüüs põhjendatud sellega, et mõne teise huvipiirkonna puhul võivad tulemused erineda, sest TBSS meetodi FA-skelett ei hõlma kogu ajupiirkonda.

Tabel 3.7: Huvipiirkondades *FP* ja *FM* gruppide (sugude) erinevuste uurimise vastavad *F*-testi ja *t*-testi tulemused.

	<i>F</i> -test, <i>p</i>			<i>t</i> -test, <i>p</i>		
	FA	MK	MD	FA	MK	MD
Grupp A ja grupp B erinevus FP piirkonnas	0,2033	0,2776	0,5428	0,645	0,815	0,7011
Grupp A ja grupp B erinevus FM piirkonnas	0,653	0,1794	0,8885	0,9043	0,9271	0,8885

4 Järeldused

Käesolevas töös grupianalüüsiks kasutatud traktide põhise ruumilise statistika (TBSS) meetod ei toonu esile erinevusi DTK ja DKK parameetrite vahel. Nii FA, MK kui MD puhul ei leitud gruppide vahel oluliselt erinevaid voksleid ehk sugude vahelisi erinevusi.

Kuigi DTK ja DKK meetodite erinevusi ei tuvastatud ka huvipiirkonna analüüsiga, sest nii FA kui MK tõid mõlemad esile erinevuse valge ja hallaine piirkondade vahel, on antud uuring piiratud ainult ühe huvipiirkonnaga ja kasutatud difusiooniparameetritega. Meie valitud kahes anatoomilises huvipiirkonnas ei ole DKK parameeter MK vähem informatiivsem kui DTK parameeter FA. Huvipiirkonna siseseid erinevusi saaks uurida ainult selle piirkonna seesmise kontrastuse (patoloogia) korral, mida antud töös tervete inimeste korral ei eeldatud. Käesolev uurimus ei näita, et DKK meetod ei ole informatiivsem teistes huvipiirkondades või mõnesuguse koesisese täpsema kontrastsuse esinemise korral. DTK ja DKK täpsemaks võrdlevaks uurimiseks on soovitatav kasutada kogemustega radioloogi abi huvipiirkondade teadlikumaks valimiseks. Samuti väljus käesolva töö raamidest kõikide DTK ja DKK parameetrite testimine koos vastastikuse korrelatsioonianalüüsiga erinevates huvipiirkondades. Samuti vajaks täiendavat uurimist vihje FA ja MK negatiivsele korrelatsioonile, mis võib viidata DKK ja DTK kvalitatiivsele erinevusele teatud kontrastsuse uurimisel.

Meie valitud huvipiirkondade FA ja MK väärtused jäävad kirjanduses esitatud varasemate uurimuste poolt saadud väärtuste vahemikku ja MD positiivne korrelatsioon ei ole vastuolus varasemate uurimustega.

Difusioonkaalutud signaali analüüs näitas, et nii DTK kui DKK on tundlikud signaali müra suhtele ja anatoomise piirkonna valikule. Madala signaali müra suhte korral muutuvad kurtoositensori komponentide arvutamisel oluliseks füüsikaliselt põhjendatud kitsendused, mis heidavad kõrvale teatud vokslite kurtoosiparameetrite arvutamise nagu on joonisel 2.2 näha MK kaardi mustadest ruutudest. Statistilist võimsust saaks suurendada SNR suurendamisega. Ajaliselt piiratud kliinilise protokolliga rakendamisel DTK ja DKK kasutamiseks peab tähelepanu pöörama kõikidele võimalikele lahendustele signaali müra suhte parandmiseks.

Signaali müra suhte suurendamise peamiseks võimaluseks on skaneerimise korduste arvu tõstmine. Vähamalt $b = 0$ pildi puhul oleks õigustatud kahekordne skaneerimine. Kui on teada väiksema vaateväljaga huvipiirkond, siis on õigustatud teostada kordusskaneerimisi tavapärase vaatevälja vähendamise arvel sama aja jooksul.

Difusioonkaalutud piltide uuring tõi esile mittelineaarse seose piisavalt suure signaali müra suhte korral, mis õigustab dMRT meetodi puhul kõrgemat järku mudeli kasutamist kui $b > 1000 \text{ s/mm}^2$. Sellest tulenevalt sõltub näiv difusioonikonstant ja selle alusel arvutatud difusiooniparameetrid b väärtusest ja väärtuste arvust. Seega peab nii DTK kui ka DKK uurimistulemuste tõlgendamisel arvestama, et erineva seadme seadistusega, erinevate b väärtustega ja erineva signaali müra suhtega difusiooniparameeterkaardid võivad olla võrreldamatud.

Käesolevas uuringus kasutatud kliiniliselt vastuvõetava uuringuprotokolliga teostatud DKK ja DTK difusiooniparameetrite arvutamise metoodika on rakendatav nii kliinilises kui ka teadusuuringus ja leitud difusiooniparameetrid on kasutatavad referentsväärtustena. Lisaks käes-

olevas töös vaadeldud huvipiirkonnale on võimalik väikese ajakuluga arvutada mõne teise uurin-
guspetsiifilise huvipiirkonna referentsväärtused.

Difusioontensorkuvamine ja difusioonkurtooskuvamine ajukoe mikrostruktuuri uurimiseks

Erkki Luhamaa

5 Kokkuvõte

Difusioontensorkuvamine (DTK) on tuntud kvantitatiivne magnetresonantstomograafia (MRT) uurimismeetod peamiselt ajukoe mikrostruktuuri uurimiseks, mis lähtub veemolekulide anisotroopsest omadifusiooni hindamisest ja eeldab vähemalt 6 sõltumatus suunas difusioonikonstandi mõõtmist. Difusioonkurtooskuvamine (DKK) on DTK mittelineaare arendus peamiselt isotroopse koe mikrostruktuuri uurimiseks, mis eeldab difusioonikonstandi mõõtmist vähemalt 15 sõltumatus suunas suurendades seega ka skaneerimiseks kuluvat aega.

DTK meetodi pildid on küll kliinilistes seadmetes kättesaadavad, kuid need ei ole seadme poolt sagedasti piisavalt töödeldud ega väljasta kõiki skalaarseid parameeterkaarte ja DKK pilte tänapäeva kliinilised seadmed ei kuva. Samuti ei teostata kliinilistes tööjaamades grupi-analüüsiks vajalikke kõiki statistilisi analüüse. Seega on mõlema meetodi puhul tarvis läbi viia laboratoorne pildi- ja andmetöötlus. DKK meetodit ei ole Tartu Ülikooli Kliinikumis varasemalt kasutatud.

Käesoleva töö eesmärgiks oli teostada DTK ja DKK metoodilised uuringud hindamaks kliinilise MRT uuringuprotokolli raames mõlema meetodi korral laboratoorse pildi- ja andmetöötluse teostatavust ning uurida DKK meetodi võimalikke eeliseid võrreldes DTK meetodiga selle rakendamiseks kliinilistes ja teadusuuringutes.

Käesolevas töös teostati kliiniline MRT uuring 13 uuritavale. *Forceps minor* (FM) ja *Frontal Pole* (FP) huvipiirkonnas saadi fraktsionaalse anisotroopia (FA) väärtuseks $0,269 \pm 0,025$ ja keskmise kurtoosi (MK) väärtuseks $0,879 \pm 0,052$ ning FP piirkonnas saadi FA väärtuseks $0,154 \pm 0,016$ ja MK väärtuseks $0,721 \pm 0,046$, mis on kooskõlas kirjanduse andmetega. Mõlemas piirkonnas leiti keskmise difusiivsuse (MD) oluline positiivne korrelatsioon vanusega vastavalt $r = 0,55$ ja $r = 0,74$. Selgus DKK meetodi suurem tundlikkus signaali müra suhte.

DTK ja DKK meetodid olid käesolevas uuringus valgeaine ja hallaine erinevuste uurimisel ning valgeaine traktide uurimisel sama informatiivsed, kuigi DKK meetodil kulus skaneerimiseks rohkem aega. Siiski ei näita antud uuring, et DKK meetod ei ole informatiivsem teistes huvipiirkondades või mõnesuguse koesisese kontrastsuse (nt patoloogia) esinemise korral. DKK meetod võib olla tundlikum teatud uuringu eesmärkide korral, kuid isegi piisava signaali müra suhte korral ei asenda see DTK meetodit vageaine uurimiseks kõikidel juhtudel.

Käesoleva uurimistöö tulemusena testitud metoodikat ja saadud difusiooni- ja kurtoosiparameetrite skalaarseid referentsväärtusi saab edaspidi kasutada kliinilistes ja teaduslikes uurimistöödes jäädes, mis jäävad kliinilise MRT uuringu vastuvõetava aja piiridesse, kuid olulist tähelepanu tuleb siiski pöörata signaali müra suhte suurendamisele.

Tänuõnad

Käeoleva magistritöö valmimisele kaasaaitamise eest soovin tänada oma juhendajat Kalle Keplerit, kes pakkus huvitava uurimisteema ja toetas selle teostamist algusest lõpuni vajalike nõuannetega. Tahan tänada ka Tartu Ülikooli Kliinikumi radioloogiaosakonna juhatajat dr Pilvi Ilvest, kelle nõusolekul sai võimalikuks radioloogiaosakonna uurimisseadme kasutamine. Samuti tänan osakonna radioloogi dr Tiiu Tombergi, kes andis kasulikku nõu uurimisteema suuna ja eesmärkide valimisel. Tänuõnad tahan öelda osakonna radioloogiatehnikule Mirel Takisele, kelle abivalmidus ja osavõtlikkus eksperimentide korraldumisel oli suureks abiks. Kokkuvõttes valmis käesolev uurimistöö meeskonnatööna koos radioloogiaosakonna kollektiiviga.

Kirjandus

- [1] Anatole Abragam. *The principles of nuclear magnetism*. Number 32. Oxford university press, 1961.
- [2] Peter J. Basser and Carlo Pierpaoli. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor mri. *Journal of Magnetic Resonance - Series B*, 111(3):209, 1996.
- [3] P.J. Basser, J. Mattiello, and D. LeBihan. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the nmr spin echo. *Journal of Magnetic Resonance, Series B*, 103(3):247–254, 1994. cited By (since 1996)1707.
- [4] P.J. Basser, J. Mattiello, and D. LeBihan. Mr diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophysical Journal*, 66(1):259 – 267, 1994.
- [5] Ake Björck. *Numerical Methods for Least Squares Problems*. SIAM, 1 edition, 1996.
- [6] M. Brett, W. Penny, and S. Kiebel. *Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images, 1st Edition*, chapter 17, pages 223–231. Elsevier Science, 1. osa edition, 2006.
- [7] E T Bullmore, J Suckling, S Overmeyer, S Rabe-Hesketh, E Taylor, and M J Brammer. Global, voxel, and cluster tests, by theory and permutation, for a difference between two groups of structural mr images of the brain. *IEEE Trans Med Imaging*, 18(1):32–42, Jan 1999.
- [8] Paul T. Callaghan. *Diffusion MRI: Theory, Methods, and Applications*, chapter Physics of Diffusion, pages 45–56. Oxford University Press, Oxford, UK, 2011.
- [9] Lin-Ching Chang, Derek K. Jones, and Carlo Pierpaoli. Restore: Robust estimation of tensors by outlier rejection. *Magnetic Resonance in Medicine*, 53(5):1088–1095, 2005.
- [10] Matthew M. Cheung, Edward S. Hui, Kevin C. Chan, Joseph A. Helpert, Liqun Qi, and Ed X. Wu. Does diffusion kurtosis imaging lead to better neural tissue characterization? a rodent brain maturation study. *NeuroImage*, 45(2):386–392, Apr 2009.
- [11] Silvia De Santis, Yaniv Assaf, and Derek K Jones. Using the biophysical charmed model to elucidate the underpinnings of contrast in diffusional kurtosis analysis of diffusion-weighted mri. *MAGMA*, 25(4):267–76, Aug 2012.

- [12] Silvia De Santis, Andrea Gabrielli, Marco Palombo, Bruno Maraviglia, and Silvia Capuani. Non-gaussian diffusion imaging: a brief practical review. *Magn Reson Imaging*, 29(10):1410–6, Dec 2011.
- [13] Anouk den Braber, Dennis van ‘t Ent, Diederick Stoffers, Klaus Linkenkaer-Hansen, Dorret Boomsma, and Eco de Geus. Sex differences in gray and white matter structure in age-matched unrelated males and females and opposite-sex siblings. *International Journal of Psychological Research*, 6(0), 2013.
- [14] O Dietrich, S Heiland, and K Sartor. Noise correction for the exact determination of apparent diffusion coefficients at low snr. *Magn Reson Med*, 45(3):448–453, Mar 2001.
- [15] Albert Einstein. Investigation on the theory of the brownian movement. *Dover Publications, Inc.*, 1926.
- [16] Richard Feynman. Diffusion. <http://www.feynmanlectures.caltech.edu/>.
- [17] K. J. Friston, A. P. Holmes, K. J. Worsley, J.-P. Poline, C. D. Frith, and R. S. J. Frackowiak. Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Human Brain Mapping*, 2(4):189–210, 1995.
- [18] HáKon Gudbjartsson and Samuel Patz. The rician distribution of noisy mri data. *Magnetic Resonance in Medicine*, 34(6):910–914, 1995.
- [19] Daniel Güllmar, Jens Haueisen, and Jürgen R. Reichenbach. Analysis of b-value calculations in diffusion weighted and diffusion tensor imaging. *Concepts in Magnetic Resonance Part A*, 25A(1):53–66, 2005.
- [20] R. M. Henkelman. Measurement of signal intensities in the presence of noise in mr images. *Medical Physics*, 12:232–233, March 1985.
- [21] S Inano, H Takao, N Hayashi, O Abe, and K Ohtomo. Effects of age and gender on white matter integrity. *AJNR Am J Neuroradiol*, 32(11):2103–2109, Dec 2011.
- [22] Jens H Jensen and Joseph A Helpert. Mri quantification of non-gaussian water diffusion by kurtosis analysis. *NMR Biomed*, 23(7):698–710, Aug 2010.
- [23] Jens H. Jensen, Joseph A. Helpert, Anita Ramani, Hanzhang Lu, and Kyle Kaczynski. Diffusional kurtosis imaging: the quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, 53(6):1432–1440, Jun 2005.
- [24] Aksel Jõgi. *Tõenäosusteooria I osa*. TTÜ Kirjastus, 2000.
- [25] Derek K Jones and Peter J Basser. "squashing peanuts and smashing pumpkins": how noise distorts diffusion-weighted mr data. *Magn Reson Med*, 52(5):979–993, Nov 2004.

- [26] Derek K Jones and Alexander Leemans. Diffusion tensor imaging. *Methods Mol Biol*, 711:127–144, 2011.
- [27] Koji Kamagata, Hiroyuki Tomiyama, Yumiko Motoi, Masayoshi Kano, Osamu Abe, Kenji Ito, Keigo Shimoji, Michimasa Suzuki, Masaaki Hori, Atsushi Nakanishi, Ryohei Kuwatsuru, Keisuke Sasai, Shigeki Aoki, and Nobutaka Hattori. Diffusional kurtosis imaging of cingulate fibers in parkinson disease: comparison with conventional diffusion tensor imaging. *Magn Reson Imaging*, 31(9):1501–1506, Nov 2013.
- [28] Richard A Kanaan, Matthew Allin, Marco Picchioni, Gareth J Barker, Eileen Daly, Sukhwinder S Shergill, James Woolley, and Philip K McGuire. Gender differences in white matter microstructure. *PLoS One*, 7(6):e38272, 2012.
- [29] Kim Kevin and Timm Neil. *Univariate and Multivariate General Linear Models Theory and Applications with SAS; Second Edition*. Springer-Verlag, 2 edition, 2007.
- [30] C.G. (1) Koay, L.-C. (1) Chang, C. (1) Pierpaoli, P.J. (1) Basser, and J.D. (2) Carew. A unifying theoretical and algorithmic framework for least squares methods of estimation in diffusion tensor imaging. *Journal of Magnetic Resonance*, 182(1):115–125, 2006.
- [31] Philip W. Kuchel, Guilhem Pagès, Kaz Nagashima, Sendhil Velan, Vimalan Vijayaragavan, Vijayasarithi Nagarajan, and Kai Hsiang Chuang. Stejskal–tanner equation derived in full. *Concepts in Magnetic Resonance Part A*, 40A(5):205–214, 2012.
- [32] M. Lagana, M. Rovaris, A. Ceccarelli, C. Venturelli, S. Marini, and G. Baselli. Dti parameter optimisation for acquisition at 1.5t: Snr analysis and clinical application. *Computational Intelligence and Neuroscience*, pages 1 – 8, 2010.
- [33] D Le Bihan, E Breton, D Lallemand, P Grenier, E Cabanis, and M Laval-Jeantet. Mr imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology*, 161(2):401–407, 1986. PMID: 3763909.
- [34] D Le Bihan, J F Mangin, C Poupon, C A Clark, S Pappata, N Molko, and H Chabriat. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging*, 13(4):534–546, Apr 2001.
- [35] Denis Le Bihan, Cyril Poupon, Alexis Amadon, and Franck Lethimonnier. Artifacts and pitfalls in diffusion mri. *J Magn Reson Imaging*, 24(3):478–488, Sep 2006.
- [36] MATLAB. *version 7.10.0 (R2010a)*. The MathWorks Inc., Natick, Massachusetts, 2010.
- [37] Thomas E. Nichols and Andrew P. Holmes. Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: A primer with examples. *Human Brain Mapping*, 15(1):1–25, 2002.

- [38] D. Rueckert, L.I. Sonoda, C. Hayes, D.L.G. Hill, M.O. Leach, and D.J. Hawkes. Nonrigid registration using free-form deformations: application to breast mr images. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 18(8):712–721, Aug 1999.
- [39] Youngseob Seo, Zhiyue J. Wang, Michael C. Morriss, and Nancy K. Rollins. Minimum {SNR} and acquisition for bias-free estimation of fractional anisotropy in diffusion tensor imaging — a comparison of two analytical techniques and field strengths. *Magnetic Resonance Imaging*, 30(8):1123 – 1133, 2012.
- [40] Claire E. Sexton, Kristine B. Walhovd, Andreas B. Storsve, Christian K. Tamnes, Lars T. Westlye, Heidi Johansen-Berg, and Anders M. Fjell. Accelerated changes in white matter microstructure during aging: A longitudinal diffusion tensor imaging study. *The Journal of Neuroscience*, 34(46):15425–15436, 2014.
- [41] Stephen M. Smith. Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping*, 17(3):143–155, 2002.
- [42] Stephen M. Smith, Mark Jenkinson, Heidi Johansen-Berg, Daniel Rueckert, Thomas E. Nichols, Clare E. Mackay, Kate E. Watkins, Olga Ciccarelli, M. Zaheer Cader, Paul M. Matthews, and Timothy E.J. Behrens. Tract based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi subject diffusion data. *NeuroImage*, 31(4):1487–1505, 2006.
- [43] Stephen M. Smith, Mark Jenkinson, Heidi Johansen-Berg, Daniel Rueckert, Thomas E. Nichols, Clare E. Mackay, Kate E. Watkins, Olga Ciccarelli, M. Zaheer Cader, Paul M. Matthews, and Timothy E.J. Behrens. Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage*, 31(4):1487 – 1505, 2006.
- [44] Stephen M. Smith, Mark Jenkinson, Mark W. Woolrich, Christian F. Beckmann, Timothy E.J. Behrens, Heidi Johansen-Berg, Peter R. Bannister, Marilena De Luca, Ivana Drobnjak, David E. Flitney, Rami K. Niazy, James Saunders, John Vickers, Yongyue Zhang, Nicola De Stefano, J. Michael Brady, and Paul M. Matthews. Advances in functional and structural {MR} image analysis and implementation as {FSL}. *NeuroImage*, 23, Supplement 1(0):S208 – S219, 2004. Mathematics in Brain Imaging.
- [45] Stephen M. Smith and Thomas E. Nichols. Threshold-free cluster enhancement: Addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *NeuroImage*, 44(1):83–98, 2009.
- [46] Jose Soares, Paulo Marques, Victor Alves, and Nuno Sousa. A hitchhiker’s guide to diffusion tensor imaging. *Frontiers in Neuroscience*, 7(31), 2013.
- [47] Sheng-Kwei Song, Shu-Wei Sun, Michael J. Ramsbottom, Chen Chang, John Russell, and Anne H. Cross. Dysmyelination revealed through mri as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *NeuroImage*, 17(3):1429 – 1436, 2002.

- [48] E. O. Stejskal and J. E. Tanner. *The Journal of Chemical Physics*, 42(1):288–292, 1965.
- [49] Andrew J. Steven, Jiachen Zhuo, and Elias R. Melhem. Diffusion kurtosis imaging: an emerging technique for evaluating the microstructural environment of the brain. *AJR. American journal of roentgenology*, 202(1):W26–W33, Jan 2014.
- [50] Sune Svanberg. *Atomic and Molecular Specroscopy*. Springer-Verlag, 1992.
- [51] Ali Tabesh, Jens H. Jensen, Babak A. Ardekani, and Joseph A. Helpert. Estimation of tensors and tensor-derived measures in diffusional kurtosis imaging. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, 65(3):823–836, Mar 2011.
- [52] Kepler Kalle Tomberg, Tiiu. Difusioontensorkuvamine – uus võimalus peaaegu valgeaine aksonaalse anatoomia uurimiseks. *Eesti Arst*, 90(11):524–528, 2011.
- [53] H. C. Torrey. Bloch equations with diffusion terms. *Phys. Rev.*, 104:563–565, Nov 1956.
- [54] Jelle Veraart, Jan Sijbers, Stefan Sunaert, Alexander Leemans, and Ben Jeurissen. Weighted linear least squares estimation of diffusion mri parameters: strengths, limitations, and pitfalls. *Neuroimage*, 81:335–46, Nov 2013.
- [55] Anderson M. Winkler, Gerard R. Ridgway, Matthew A. Webster, Stephen M. Smith, and Thomas E. Nichols. Permutation inference for the general linear model. *NeuroImage*, 92(0):381 – 397, 2014.
- [56] K. Worsey. *Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images, 1st Edition*, chapter 18, pages 232–235. Elsevier Science, 1. osa edition, 2006.
- [57] Ed X. Wu and Matthew M. Cheung. Mr diffusion kurtosis imaging for neural tissue characterization. *NMR in biomedicine*, 23(7):836–848, Aug 2010.

Diffusion Tensor Imaging and Diffusion Kurtosis Imaging as Bases for Studying Brain Tissue Microstructure

Erkki Luhamaa

6 Summary

Diffusion tensor imaging (DTI) is a well-known quantitative MRI research method mainly for the studying of brain tissue microstructure. The method is based on the assessment of anisotropic self-diffusion of water molecules and presupposes the measurement of the diffusion constant along at least 6 independent orientations. Diffusion kurtosis imaging (DKI) is a nonlinear development of the DTI mainly for the studying of isotropic microstructure which presupposes assessment of the diffusion constant along at least 15 independent orientations and, thus, increases the time needed for scanning.

Images resulting from the DTI method are available in the clinical devices; however, they are often insufficiently processed by the device and do not provide all parameter maps; the DKI images are not displayed by contemporary clinical devices. Also, statistical analysis necessary for group analysis is not performed in clinical work stations. Therefore, both methods require laboratory image and data processing. The DKI method has formerly not been used in the Tartu University Hospital.

The aim of this thesis was to conduct methodical DTI and DKI studies in order to assess the feasibility of laboratory image and data processing within a clinical research protocol, and study the potential advantages of the DKI method over the DTI method in both clinical work and research.

In the thesis, a clinical MRI scan was performed on 13 research subjects. In the *Forceps minor* (FM) area, the fractional anisotropy (FA) value obtained was $0,269 \pm 0,025$ and the value of medium kurtosis (MK) was $0,879 \pm 0,052$. In the *Frontal Pole* (FP) area, the FA value obtained was $0,154 \pm 0,016$ and the MK value was $0,721 \pm 0,046$. Both areas revealed a significant positive correlation of medium diffusion (MD) with age, respectively $r = 0,55$ and $r = 0,74$. Analysis of the signals of diffusion-weighted images and kurtosis parameter maps revealed that the DKI method is especially sensitive to the signal-to-noise ratio.

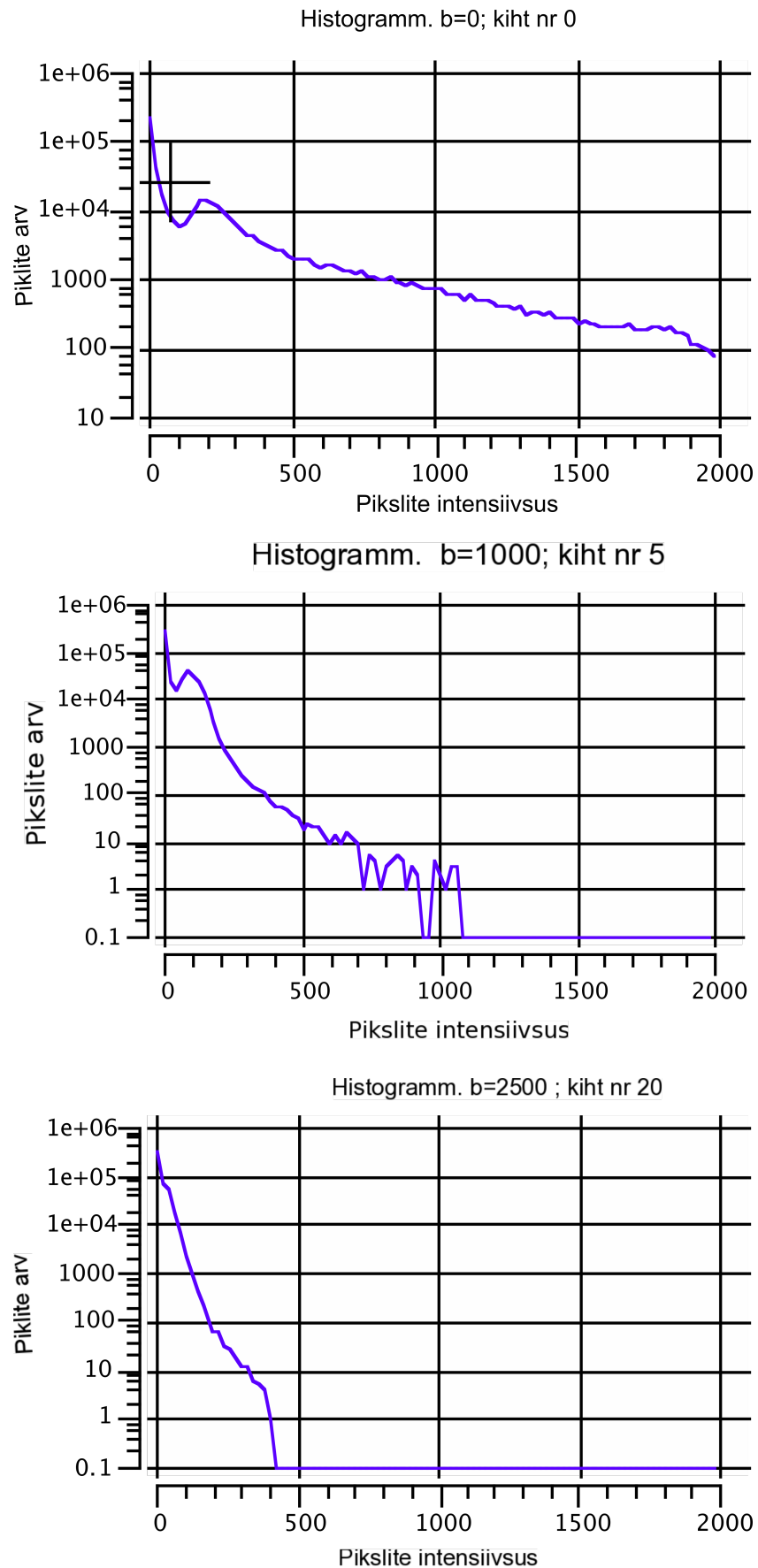
The DKI and DTI methods gave equal amount of information during the studying of white matter tracts and the differences between gray and white matter, although with the DKI, more time was needed to perform the scans. Nevertheless, the current study does not indicate that the DKI method could not be more informative in other targeted areas or in the occurrence of some contrasts within tissues (e.g. pathology). The DKI method may prove to be more sensitive with regard to certain aims of study and when medical studies are conducted on certain contrasts or anatomical areas; however, it neither provides replacement for nor advantages over the DTI method with regard to all aims of study.

The methodology tested and scalar reference values of diffusion and kurtosis parameters

obtained as a result of this study can henceforth be used in clinical studies and research while remaining within the time limits of the MRI scan; however, a lot of emphasis must be put on increasing the signal-to-noise ratio.

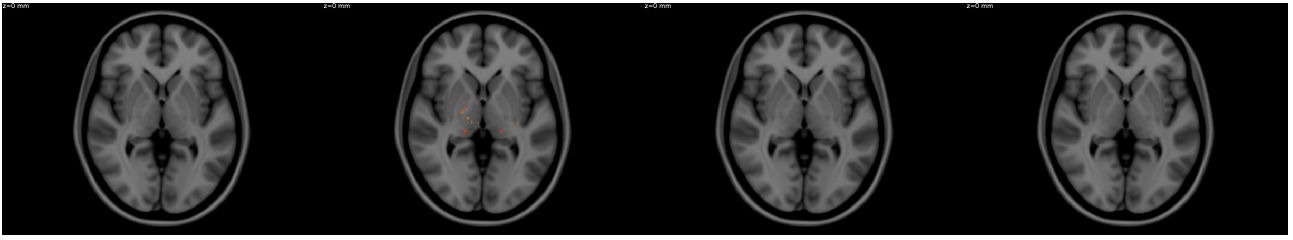
7 Lisad

DWI histogrammid

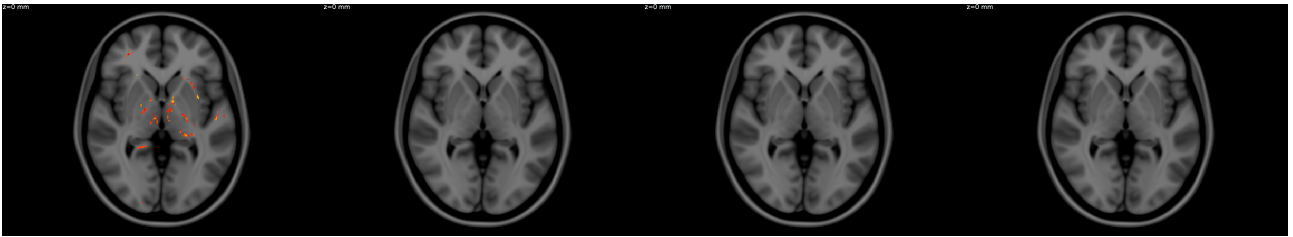


Joonis 7.1: Difusioonkaalutud piltide histogrammid.

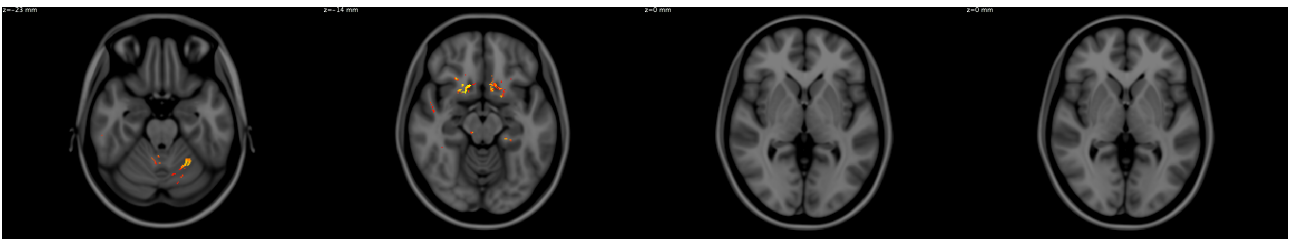
Statistilised parameeterkaardid



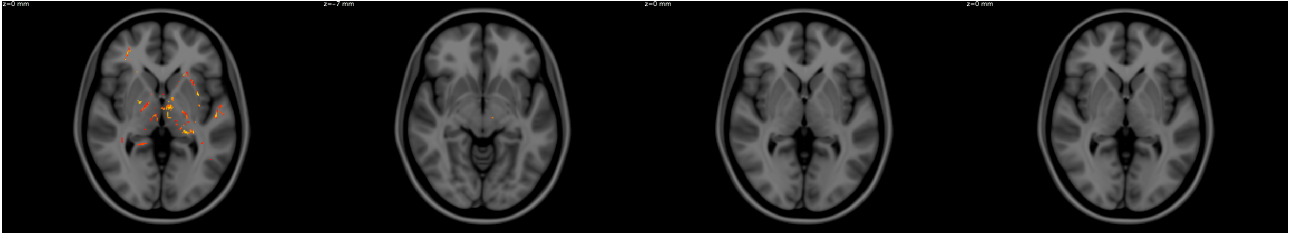
Joonis 7.2: Vokslipõhise *TBSS* meetodiga leitud gruppide vahel oluliselt erinevad MD vokslid $p > 0,05$ kaardil *MNI152* koorinaadistikus $z = 0$. 1a) *TFCE* mitmese võrdluse korrigeerimata $A > B$, 1b) *TFCE* mitmese võrdluse korrigeerimata $A < B$, 2a) *TFCE* mitmese võrdluse korrigeeritud (*FWE*) $A > B$, 2b) *TFCE* mitmese võrdluse korrigeeritud (*FWE*) $A > B$. Oluliselt erinevad vokslid esinevad kaardil 1b.



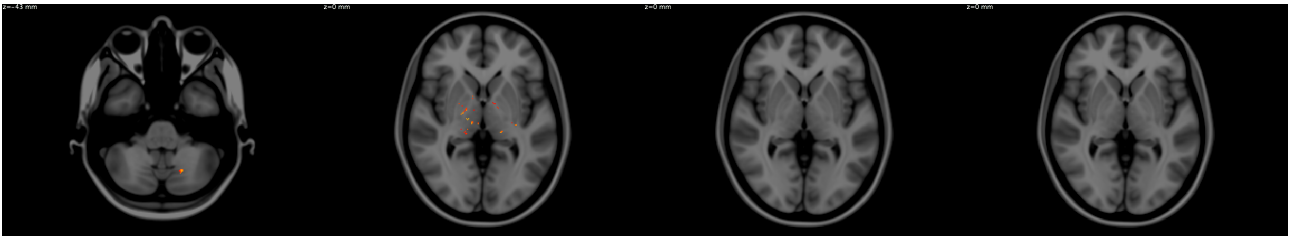
Joonis 7.3: Vokslipõhise *TBSS* meetodiga leitud gruppide vahel oluliselt erinevad FA vokslid $p > 0,05$ kaardil *MNI152* koorinaadistikus $z = 0$. 1a) *TFCE* mitmese võrdluse korrigeerimata $A > B$, 1b) *TFCE* mitmese võrdluse korrigeerimata $A < B$, 2a) *TFCE* mitmese võrdluse korrigeeritud (*FWE*) $A > B$, 2b) *TFCE* mitmese võrdluse korrigeeritud (*FWE*) $A > B$. Oluliselt erinevad vokslid esinevad kaardil 1a.



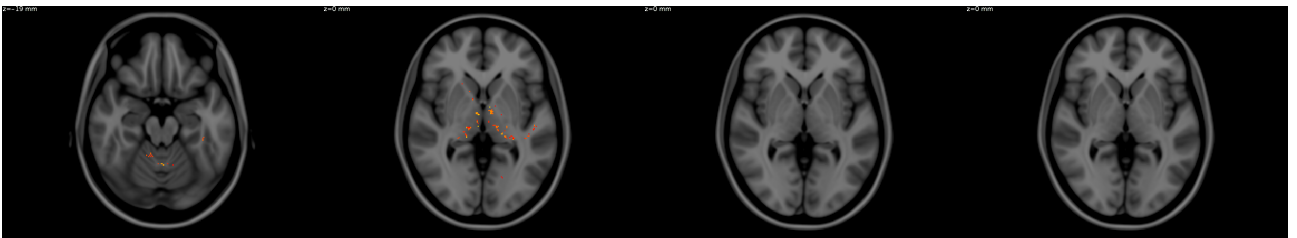
Joonis 7.4: Vokslipõhise *TBSS* meetodil leitud gruppide vahel leitud oluliselt erinevad MK vokslid $p > 0,05$ kaardil *MNI152* koorinaadistikus $z = 0$. 1a) *TFCE* mitmese võrdluse korrigeerimata $A > B$, 1b) *TFCE* mitmese võrdluse korrigeerimata $A < B$, 2a) *TFCE* mitmese võrdluse korrigeeritud (*FWE*) $A > B$, 2b) *TFCE* mitmese võrdluse korrigeeritud (*FWE*) $A > B$. Oluliselt erinevad vokslid esinevad kaardil 1b.



Joonis 7.5: Vokslipõhise *TBSS* meetodil leitud gruppide vahel leitud oluliselt erinevad FA2 vokslid $p > 0,05$ kaardil *MNI152* koorinaadistikus $z = 0$. 1a) *TFCE* mitmese võrdluse korrigeerimata $A > B$, 1b) *TFCE* mitmese võrdluse korrigeerimata $A < B$, 2a) *TFCE* mitmese võrdluse korrigeeritud (*FWE*) $A > B$, 2b) *TFCE* mitmese võrdluse korrigeeritud (*FWE*) $A > B$. Oluliselt erinevad vokslid esinevad kaardil 1b.



Joonis 7.6: Vokslipõhise *TBSS* meetodil leitud gruppide vahel leitud oluliselt erinevad MD2 vokslid $p > 0,05$ kaardil *MNI152* koorinaadistikus $z = 0$. 1a) *TFCE* mitmese võrdluse korrigeerimata $A > B$, 1b) *TFCE* mitmese võrdluse korrigeerimata $A < B$, 2a) *TFCE* mitmese võrdluse korrigeeritud (*FWE*) $A > B$, 2b) *TFCE* mitmese võrdluse korrigeeritud (*FWE*) $A > B$. Oluliselt erinevad vokslid esinevad kaardil 1b.

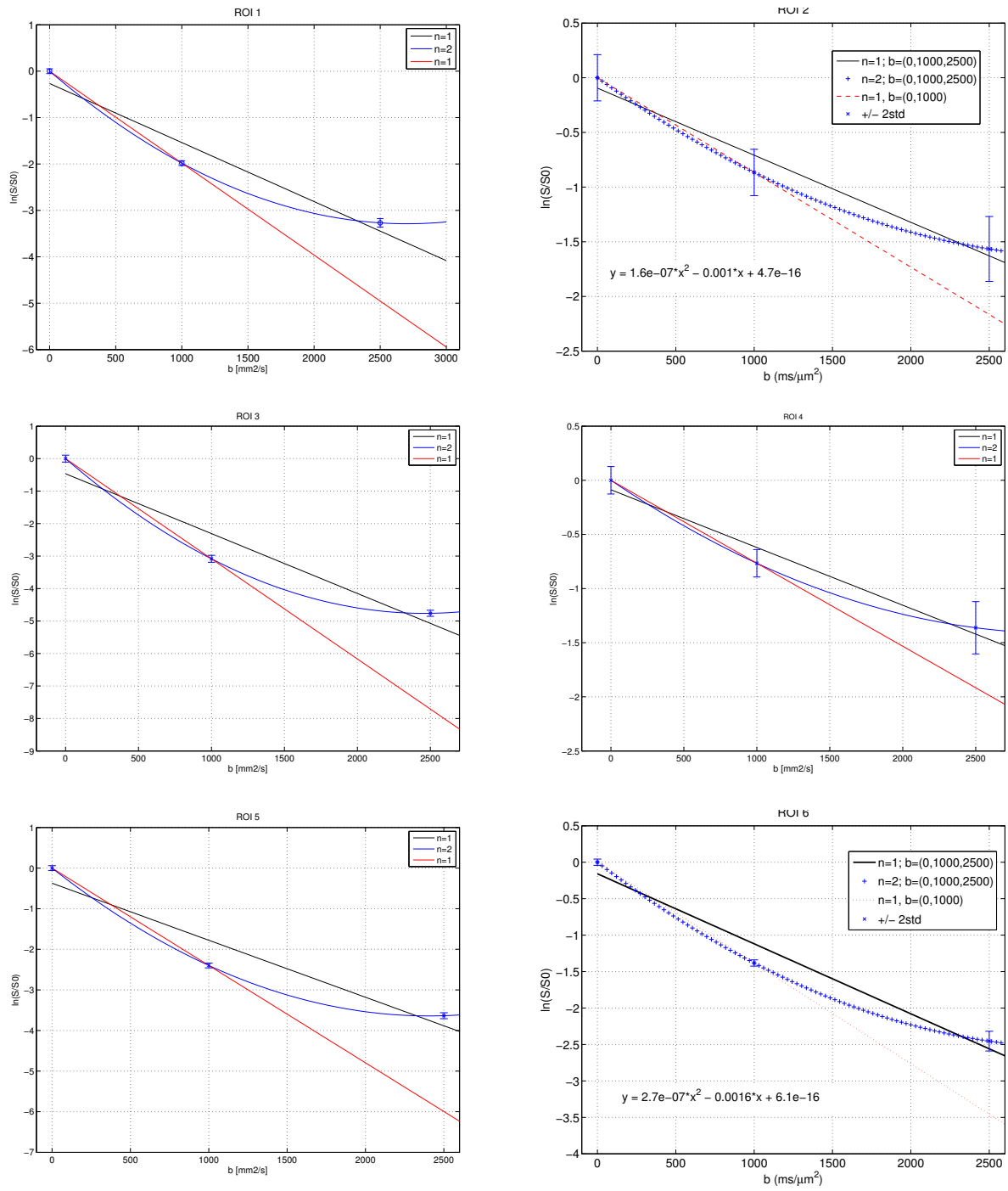


Joonis 7.7: Vokslipõhise *TBSS* meetodil leitud gruppide vahel leitud oluliselt erinevad KFA vokslid $p > 0,05$ kaardil *MNI152* koorinaadistikus $z = 0$. 1a) *TFCE* mitmese võrdluse korrigeerimata $A > B$, 1b) *TFCE* mitmese võrdluse korrigeerimata $A < B$, 2a) *TFCE* mitmese võrdluse korrigeeritud (*FWE*) $A > B$, 2b) *TFCE* mitmese võrdluse korrigeeritud (*FWE*) $A > B$. Oluliselt erinevad vokslid esinevad kaardil 1b.

DKE tarkvara parameetrid

```
studydir = '/media/psf/Home/Documents/DKE_15/VIK0001';
subject_list = {''};
preprocess_options.format = 'nifti';
preprocess_options.fn_nii = 'VIK0001_Eddy_BET_data.nii.gz';
% fn_img_prefix = 'rdki';
bval = [0 1000 2500];
ndir = 15;
idx_1st_img = 1;
Kmin = 0;
NKmax = 3;
Kmin_final = 0;
Kmax_final = 3;
T = 10;
find_brain_mask_flag = 1;
dki_method.no_tensor = 0;
dki_method.linear_weighting = 1;
dki_method.linear_constrained = 1;
dki_method.nonlinear = 0;
dki_method.linear_violations = 1;
dki_method.robust_option = 0;
dki_method.noise_tolerance = 0.09;
S dti_method.dti_flag = 1;
dti_method.dti_only = 0;
dti_method.no_tensor = 0;
dti_method.linear_weighting = 1;
dti_method.b_value = 1e+003;
dti_method.directions{1} = [1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15];
dti_method.robust_option = 0; dti_method.noise_tolerance = 0.09;
fn_noise = '';
fwhm_img = 1.25 * [2 2 2];
fwhm_noise = 0;
median_filter_method = 0;
map_interpolation_method.flag = 0;
map_interpolation_method.order = 1;
map_interpolation_method.resolution = 1;
fn_gradients = '/home/parallels/Documents/DKEproov/grad2.txt';
idx_gradients{1} = [1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15];
idx_gradients{2} = [1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15];
```

DWI pildi ROI-de signaali lähendused



Joonis 7.8: Difusioonkaalutud piltide ROI-de signaalide lähendus n astme polünoomiga.

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Erkki Luhamaa,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose „Difusioontensorkuvamine ja difusioonkurtooskuvamine ajukoe mikrostruktuuri uurimiseks”, mille juhendaja on Kalle Kepler,
 - 1.1. reprodutseerimiseks säilitamise ja üldsusele kättesaadavaks tegemise eesmärgil, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace-is lisamise eesmärgil kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;
 - 1.2. üldsusele kättesaadavaks tegemiseks Tartu Ülikooli veebikeskkonna kaudu, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace'i kaudu kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni.
2. olen teadlik, et punktis 1 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
3. kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse seadusest tulenevaid õigusi.

Tartus, 28.05.2015